FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1962

# THÈSE

N° 899

POUR

# LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

**Michel EVRARD**

Né le 4 février 1932, à Amiens (Somme)

*Présentée et soutenue publiquement le 21 juin 1962*

# Etude critique des accidents déterminés par l'usage thérapeutique des sels d'E.D.T.A. comme chelateurs

Président : M. DESOILLE, Professeur

IMPRIMERIE
R. FOULON & Cie
29, Rue Deparcieux, 29
PARIS — 1962

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1962 **THÈSE** N°

POUR

# LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

**Michel EVRARD**

Né le 4 février 1932, à Amiens (Somme)

*Présentée et soutenue publiquement le 21 juin 1962*

# Etude critique des accidents déterminés par l'usage thérapeutique des sels d'E.D.T.A. comme chelateurs

Président : M. DESOILLE, Professeur

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK - LEIDEN -

IMPRIMERIE
R. FOULON & Cie
29, Rue Deparcieux, 29
PARIS — 1962

## PROFESSEURS HONORAIRES

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Binet (L.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gaudart-d'Allaines (F. de), Gennes (L. de), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lelong (M.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Mouquin (M.), Olivier (E.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

Doyen : Gaston CORDIER,

1er assesseur : Daniel BARGETON — 2e assesseur : Paul CASTAIGNE

## I. — PROFESSEURS

### 1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

#### *a*) Professeurs titulaires :

| | MM. |
|---|---|
| Anatomie | Delmas (A.) |
| Anatomie pathologique | Delarue (J.) |
| Anesthésiologie | Baumann (J.) |
| Biochimie médicale | Jayle (M.-F.) |
| Biologie appl. à l'Education physique et aux sports | Malmejac (J.) |
| Biologie médicale | Fauvert (R.) |
| Biophysique médicale | Bugnard (L.) |
| | Dognon (A.) |
| | Djourno (A.) |
| Cancérologie méd. et soc. | Bernard (J.) |
| Chimie pathologique | Schapira (G.) |
| Embryologie | Tuchmann (H.) |
| Histoire de la médecine et de la chirurgie | Joannon (P.) |
| Histologie | Giroud (A.) |
| Hygiène et méd. préven. | Boyer (J.) |
| Médecine du Travail | Desoille (H.) |
| Médecine légale | Derobert (L.) |
| Microbiologie (Bactériol. et virologie) | Fasquelle (R.) |
| Parasitologie | Brumpt (L.-C.) |
| Pathologie chirurgicale | Laurence (G.) |
| Pathologie exotique | N... |
| Pathol. expér. et comparée | Merklen (F.-P.) |
| Pathologie médicale | Laroche (Cl.) |
| | Bricaire (H.) |
| Pathologie respiratoire | Turiaf (J.) |
| Pathol. et thérap. générales | Deparis (M.) |
| Pharmacologie | Cheymol (J.) |
| Physiologie | Bargeton (D.) |
| | Parrot (J.) |
| Physiol. et pathol. obstét. | Lepage (F.) |
| Radiologie médicale | Desgrez (H.) |
| Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale | Cauchoix (J.) |
| Thérapeutique | Conte (M.) |
| Thérapeutique appliquée | Lamotte (M.) |

#### *b*) Professeurs a titre personnel :

| | |
|---|---|
| Anatomie anthropologique | Olivier (G.) |
| Biochimie médicale | Desgrez (P.) |
| | Polonovski (J.) |
| Biologie médicale | Bourlière (F.) |
| Pharmacologie | Lévy (Mlle J.) |
| Physiologie | Dejours (P.) |
| Physique médicale | Kellershohn (L.) |
| | Gougerot (L.) |
| Radiologie médicale | Fischgold (H.) |

### 2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

#### *a*) Professeurs titulaires :

| | |
|---|---|
| *Cliniques :* | |
| — carcinologique chirurg. (Necker) | Redon (H.) |
| — cardiol. (Broussais) | Soulié (P.) |
| — chirurgicales : *Beaujon :* Lortat-Jacob (J.-L.); - *Cochin :* Leger (L.); - *Hôtel-Dieu :* Patel (J.); - *Pitié :* Cordier (G.); - *Saint-Antoine :* Gosset (J.); - *Salpêtrière :* Sicard (A.); - *Tenon :* Olivier (Cl.). | |
| — chirur. infant. et orthop. (Enfants-Malades) | Fèvre (M.) |
| — chirurg. orthopéd. et traumatol. (Cochin) | Merle d'Aubigné (R.) |
| — chirurgie cardio-vascul. (Broussais) | Dubost (Ch.) |
| — chirurg. pleuro-pulmon. (Laënnec) | Mathey (J.) |
| — endocrinologique (Pitié) | Decourt (J.) |
| *Cliniques :* | |
| — Génétique médicale (Enfants-Malades) | Lamy (M.) |
| — gynécologique (Broca) | Huguier (J.) |
| — maladies cutanées et syphilit. (Saint-Louis) | Degos (R.) |
| — maladies des Enfants (Enfants-Malades) | Turpin (R.) |
| — maladies infectieuses (Claude-Bernard) | Mollaret (P.) |
| — maladies mentales et de l'encéphale (Ste-Anne) | Delay (J.) |
| — malad. métab. (Necker) | Hamburger (J.) |
| — maladies du sang (Broussais) | Marchal (G.) |
| — maladies du système nerveux (Salpêtrière) | Castaigne (P.) |

| *Cliniques :* | MM. |
|---|---|
| — médicales : *Broussais :* | Milliez (P.), Lenègre (J.); - *Cochin :* Brouet (G.); - *Hôtel-Dieu :* Bariéty (M.); - *Lariboisière :* Sèze (S. de); - *Pitié :* Dreyfus (G.); - *Saint-Antoine :* Kourilsky (R.), Boudin (G.). |
| — d'hydrologie et de climatologie (Bichat) .. | Debray (Ch.) |
| — médicale infantile de pédiatrie sociale (Enfants-Malades) .. .. | Marie (J.) |
| — médicale propédeutique (Broussais) .. .. .. | Justin-Besançon (L.) |
| — médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu) . .. .. | Derot (M.) |
| — neuro-chirurgie (Pitié) . | David (M.) |
| — neurolog. (Salpêtrière) | Garcin (R.) |
| — obstétricales : *Baudelocque :* | Lacomme (M.); - *Foch* (Suresnes) : Merger (R.). |
| — obstétricale et gynécol. (Port-Royal) . .. .. | Varangot (J.) |
| — ophtalmol. (Hôtel-Dieu) | Renard (G.) |
| » (Cochin) .. | Offret (G.) |
| — oto-rhino-laryngologique (Lariboisière) . .. .. | Aubry (M.) |

| *Cliniques :* | MM. |
|---|---|
| — pédiatrie et de puéricul. (Saint-Vincent-de-Paul) | N... |
| — pneumo-phtisiologie (Laennec) .. .. .. | Bernard (E.) |
| — neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière) . .. | Michaux (L.) |
| — rhumatologie médicale et sociale (Cochin) .. | Coste (F.) |
| — stomato. (Salpêtrière) . | Dechaume (M.) |
| — thérapeutique chirurg. (Vaugirard) . .. .. | Roux (M.) |
| — thérapeutique médicale (Saint-Antoine) .. .. | Lemaire (A.) |
| — toxicologique . .. .. | Gaultier (M.) |
| — urologique (Cochin) . | Aboulker (P.) |
| — chirurg. orthopédique et traumatologique .. | Padovani (P.) |
| Séméiologie médicale . .. | Domart (A.) |
| Séméiologie et clinique chirurgicales . .. .. | Poilleux (F.) |
| Séméiologie traumatique et orthopédique . .. .. | Judet (R.) |
| Clinique urolog. (Necker) | Couvelaire (R.) |
| Hygiène et clinique de la 1re enfance (Trousseau) | N... |

*b*) Professeurs a titre personnel :

| | |
|---|---|
| Hydrologie et climatologie | Giberton (A.) |
| Maladies infectieuses . .. | Bastin (R.) |
| Oto-Rhino-Laryngologie . | Maduro (R.) |
| Pneumo-Phtisiologie . .. | Kreis (B.) |

Médecine : Azerad (E.); Bour (H.); Lambling (A.); Lhermitte (F.); Pequignot (H.); Perrault (M.); Siguier (F.); Worms (R.).
Rhumatologie .. .. .. Delbarre (F.)

## II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES ET MAITRES DE CONFERENCES - AGREGES

*Anatomie :* MM. Cabrol (C.); Couinaud (C.); Gillot (C.); Hureau (J.).

*Anatomie pathologique :* Mlle Gauthier-Villars (P.) *pr. s. ch.* MM. Abelanet (R.); Chomette (G.); Gouygou (Ch.), *pr. s. ch.*; Nezeloff (Ch.); Orcel (L.); Paillas (J.).

*Anesthésiologie :* Mme du Bouchet ; MM. Kern (E.); Vourc'h (G.).

*Bactériologie :* MM. Barbier (P.); *pr. s. ch.* ; Christol (D.); Daguet (G.); Le Minor (L.); Tournier (P.).

*Biochimie médicale :* MM. Baulieu (Et.), *m. conf.* ; Bourillon (R.); Cartier (P.), *pr. s. ch.* ; Cornillot (P.); Dreyfus (J.-Cl.); Gonnard (P.); Jérome (H.); Kruh (J.); Legrand (J.-Cl.); Nordmann (J.).

*Biologie appliquée à l'Education Physique et aux Sports :* M. Plas (F.).

*Biologie médicale :* MM. Benhamou (J.-P.); Boivin (P.); Hartmann (L.), *pr. s. ch.*

*Carcinologie :* MM. Boiron (M.); Denoix (P.); Mathé (G.); Seligmann (M.).

*Cardiologie :* M. Hatt (P.-Y.).

*Dermato-Syphiligraphie :* MM. Civatte (J.); Duperrat (B.); Hewitt (J.); Touraine (R.).

*Electro-Radiologie :* MM. Heitz (F.), *m. conf.* ; Ledoux-Lebard (G.).

*Embryologie :* M. Roux (Ch.).

*Hématologie :* MM. Bessis (M.); Bilski-Pasquier (G.); Dausset (J.); Duhamel (G.).

*Histologie :* MM. Coujard (R.), *p. s. ch.*; Da Lage; Marois (M.); Racadot (J.); Schramm (B.).

*Hydrologie :* MM. Besançon (F.); Cornet (A.).

*Hygiène :* MM. Blancher (G.); Corre-Hurst (Mme L.); Roussel (A.); Sapin-Jaloustre (H.)

*Maladies infectieuses :* MM. Dupont (V.); Lissac (J.); Rapin (M.).

*Maladies métaboliques :* MM. Antoine (B.); Crosnier (J.); Richet (G.); Sebaoun (J.).

*Médecine légale :* MM. Bourguignon (A.); Fournier (E.); Gueniot (M.); Hadengue (A.)

*Médecine du Travail :* M. Albahary (C.).

*Neuro-chirurgie :* M. Pertuiset (B.).

*Neuro-Psychiatrie :* MM. Cambier (J.); Cathala (H.); Escourolle (R.); Gautier (J.-Cl.); Lapresle (J.); Lereboullet (J.); Pichot (P.); Tardieu (G.)

*Obstétrique :* MM. Granjon (A.); Hervet (E.); Le Lorier (G.); Lévy (J.); Lewin (D.); Musset (R.); Robey (M.); Seneze (J.); Sureau (C.); Tchobroutsky (Mme C.); Thoyer-Rozat (J.).

*Ophtalmologie :* Mmes Auvert (B.); Fontaine (M.); MM. Brégeat (P.); Dubois (A.); Saraux (H.).

*Orthopédie :* MM. Duparc (J.); Maurer (P.); Meary (R.); Postel (M.); Ramadier (J.)

*Oto-Rhino-Laryngologie :* MM. Debain (J.); Pialoux (P.); Sergent (H.).

*Parasitologie :* MM. GOLVAN (Y.); HO THI SANG (Mlle); LAPIERRE (J.)

*Pathologie chirurgicale :* MM. BARCAT (J.); BINET (J.-P.); BLONDEAU (Ph.); CERBONNET (G.); CHATELIN (C.-L.); DAUTRY (P.); DEMIRLEAU; DUBOST (Cl.); FAUREL (J.); FLABEAU (F.); GALEY (J.-J.); GARBAY (M.); GARNIER (H.); GAUDART-D'ALLAINES (Cl. DE); GERMAIN (A.); LATASTE (J.); LOYGUE (J.); MAILLARD (J.-N.); MERCADIER (M.); NATALI (J.); PELLERIN (D.); PERROTIN (J.); PRÉMONT (M.); ROBERT (H.); THOMERET (G.); VAYSSE (J.).

*Pathologie exotique :* M. SCHNEIDER (J.)

*Pathologie expérimentale :* MM. BERTHAUD (P.); COTTENOT (Fr.); LŒPER (J.), *pr. s. ch.* ; MAURICE (J.); MIKOL (Cl.); PAUPE (J.-R.)

*Pathologie médicale :* MM. ACAR (J.); AUQUIER (L.); AUSSANNAIRE (M.); BEAUMONT (J.-L.); BERNIER (J.-J.); BOUVIER (J.); BOUVRAIN (Y); BRISSAUD (H.); BROCARD (H.); BUGE (A.); CANIVET (J.); CARLOTTI (J.); CATINAT (J.); CHRÉTIEN (J.); CLOAREC (M.); COBLENTZ (B.); CONTAMIN (F.); COURY (C.); DEBRAY (J.); ETIENNE (J.-P.); FREZAL (J.); FRITEL (D.); FUNCK-BRENTANO (J.-L.); GRIVAUX (M.); HAZARD (J.); HENNEQUET (A.); HIMBERT (J.); HOUSSET (E.); LAGRUE (G.); LESOBRE (R.); LEVEQUE (B.); MACREZ (C.); MOREAU (L.); NENNA (A.); NICK (J.); POULET (J.); ROYER (P.); TCHERDAKOFF (Ph.); THIBAULT (Ph.); TOURNEUR (R.); VILLIAUMEY (J.); WOLFROMM (R.).

*Pédiatrie-Puériculture :* MM. ALAGILLE (D.); ALISON (J.); CANLORBE (P.); GORIN (R.); LAFOURCADE (J.); LEPERCQ (G.); LESTRADET (H.); MALLET (R.); MANDE (R.); MINKOWSKY (A.); MOZZICONACCI (P.); POLONOVSKI (C.); REY (J.); RIBIERRE (M.); ROSSIER (A.); VIALATTE (J.);

*Pharmacologie :* MM. BOISSIER (J.); LECHAT (P.).

*Physiologie :* MM. BARRES (G.); DURAND (J.); GIRARD (Fr.), *m. conf.* ; HUGELIN (A.); LAURENT (D.); SCHERRER (J.), *pr. s. ch.* ; VASSEUR (B.);

*Physique médicale :* MM. CHANTEUR (J.); COURSAGET (J.); GREMY (F.), *m. conf.* ; MILHAUD (G.); PAGÈS (J.-Cl.); PELLERIN (P.); ROUCAYROL (J.-C.), *pr. s. ch.* ; TUBIANA (M.), *m. conf.*

*Pneumo-phtisiologie :* MM. DECROIX (G.); ISRAEL (L.); MEYER (A.); RENAULT (P.); SORS (Ch.).

*Psychiatrie infantile :* MM. DENIKER (P.); DUCHE (D.); FLAVIGNY (H.).

*Radiologie médicale :* MM. DUBOST (J.); LEFEBVRE (J.); MICHEL (J.-R.).

*Rhumatologie :* M. MASSIAS (P.).

*Stomatologie :* MM. CAUHEPE (J.); CERNEA (P.); CHAPUT (Mme A.), *m. c. agr.* ; CREPY (Cl.); FLEURY (R.); GRELLET (M.).

*Thérapeutique :* MM. CHASSAGNE (P.); FOUET (P.); LABET (R.); MARCHE (J.).

*Urologie :* MM. AUVERT (J.); MOULONGUET (A.); QUENU (L.).

## III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

*Anatomie :* M. DEBEYRE (J.).

*Clinique chirurgicale :* M. VERNE (J.-M.).

*Clin. médic. :* MM. RAMBERT (P.); THIEFFRY (S.).

*Clinique obstétricale :* MM. GRASSET (J.); MAYER (M.); MORIN (P.).

*Clinique ophtalmologique :* M. DESVIGNES (P.).

*Clinique pédiatrique et puéri. :* M. LAPLANE (R.)

*Clinique psychiatrique :* M. BARUK (H.).

*Clinique urologique :* M. KUSS (R.).

## IV. — PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

*Bactériologie :* M. HAUDUROY (P.), *pr. s. ch.*

*Pathologie chirurgicale :* M. RUDLER (J.), *pr. s. ch*

## V. — CHARGES DE COURS D'HYGIENE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE

M. BOLTANSKI (E.) — M. LAUNAY (C.)

Secrétaire général de la Faculté : M. LENA (J.)

Conseiller administratif : Mlle CHAINTREUIL (G.).

Conservateur en Chef de la Bibliothèque, Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine : M. le Docteur HAHN (A.)

Conservateurs : Mlles DUMAITRE (P.), LE NOI (G.), QUIÉVREUX (E.).

Bibliothécaires : Mmes CONTET (J.), FORGET (F.) Mlle LAURENT (H.); Docteur SCHILLER (J.).

---

*Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.*

## A NOTRE PRESIDENT DE THESE

### Monsieur le Professeur DESOILLE

Professeur de la Chaire de Médecine du Travail
à la Faculté de Médecine de Paris
Chevalier de la Légion d'Honneur

*Qui nous a fait le très grand honneur*
*d'accepter la présidence de cette thèse.*
*Hommage respectueux.*

A Monsieur le Professeur Agrégé ALBAHARY

*En remerciement de ses conseils qui m'ont guidé dans l'élaboration de ce travail.*

*Qu'il trouve ici le témoignage de ma profonde reconnaissance.*

# INTRODUCTION

Depuis dix ans, le traitement chelateur par l'EDTA a été introduit en thérapeutique. Il avait acquis une rassurante réputation d'innocuité.

Or, il y a eu des accidents, et quelques publications nous parlent de ces accidents et nous mettent maintenant en garde contre les dangers possibles de cette thérapeutique.

A l'étude de la littérature mondiale, nous avons essayé de réunir tous ces accidents, et d'en faire une analyse critique. Nous essaierons aussi de mieux juger la valeur de cette thérapeutique et la réalité de ses dangers.

*CHAPITRE I*

# ETUDE CHIMIQUE DE LA CHELATION

« Chelation » veut dire captation. La chelation est une captation d'ions métalliques. Les chelateurs sont des corps capables de capter certains ions métalliques, et en général plutôt les ions métalliques lourds. Le composé formé est un chelate métallique. Les métaux chelatés sont dissimulés dans une molécule organique. Ils perdent une grande partie de leur toxicité. Et ils s'éliminent sous cette forme rapidement dans les urines.

L'EDTA est un chelateur utilisé en thérapeutique, et cela, surtout, sous forme d'EDTA sodique et d'EDTA calcique disodique.

Avant de parler des accidents, d'en analyser les circonstances et d'essayer d'en trouver la cause, il convient de bien préciser le mécanisme de la chelation et ses conséquences.

## I) Particularités de la chelation

Les chelateurs sont des polyacides. Avec les ions métalliques ils forment des sels très particuliers. Ces sels, qui sont appelés complexes ou chelates sont tout à fait différents des sels ordinaires formés de la liaison d'un métal et d'un acide ordinaire.

Il y a une différence de nature. Les chelateurs sont des composés organiques. Les métaux, en se liant à eux, vont faire partie d'une molécule organique. Or, les composés organiques d'un métal sont beaucoup moins toxiques que les composés minéraux.

Il y a une différence de liaison. Le métal est lié à plusieurs fonctions acides du chelateur, ce qui laisse présager la *stabilité* du complexe.

Surtout il y a une différence de structure.

La formule chimique des chelateurs a une constitution linéaire. Le métal se lie aux fonctions acides des extrémités de la chaîne. Le composé qui en résulte prend alors la forme d'un anneau. L'ion

métallique fait partie intégrante de l'anneau. Cette constitution est très stable, et surtout le métal se trouve ainsi dissimulé.

La chelation est donc un phénomène très particulier. Le chelate métallique est beaucoup moins toxique que le sel correspondant. Il est plus stable et le métal est dissimulé. En solution, un sel métallique ordinaire se dissocie. La dissociation du chelate est extrêmement faible. Les propriétés physico-chimiques des sels métalliques ordinaires ne se retrouvent pas avec le chelate. Les réactions colorées habituelles, les réactions de précipitation, ne se produisent pas.

Mais certains facteurs interviennent dans la chelation.

### II) Rôle du pH

Le pH en particulier intervient. Au pH physiologique du sang, l'ion calcium se combine entièrement avec l'EDTA pour former un complexe ne présentant aucune des propriétés du calcium, mais ce chelate de calcium se dissocie au fur et à mesure que le pH s'abaisse et il est complètement dissocié à pH : 5. Pour les autres métaux, il se passe la même chose. Cela est très important, et nous en reparlerons.

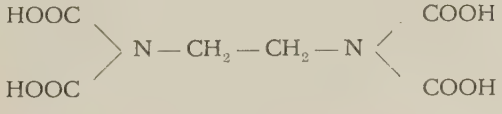
### III) Le coefficient de chelation

Chaque métal a une affinité plus ou moins grande pour le chelateur. Cette affinité peut être évaluée par un coefficient qui est différent pour chaque métal et qui dépend en partie de sa valence.

Ce coefficient est évalué à 1,66 pour le sodium, 10,59 pour le calcium, et 18,2 pour le plomb. Le métal ayant l'affinité la plus grande pour le chelateur déplace les autres métaux. Le calcium a pour l'EDTA, une affinité plus de 6 fois supérieure à celle du sodium. Le plomb a une affinité presque deux fois supérieure à celle du calcium.

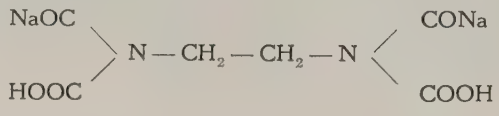
### IV) L'EDTA et ses dérivés

L'EDTA est l'acide ethylène-diamine-tétracétique (edathamil pour les américains).



Il est peu soluble dans l'eau. Mais on utilise ses dérivés dont la solubilité augmente au fur et à mesure que les fonctions acides sont neutralisées.

Le dérivé sodique (complexon III, versene ou tetracemate disodique) :



Il est utilisé essentiellement pour chelater le calcium, ce qui forme le dérivé calcique.

Ce dérivé calcique (calcitetracemate disodique ou edathamil calcium disodium) est le plus utilisé.

C'est ce dérivé calcique qui est utilisé pour la captation des métaux lourds comme par exemple le plomb. Le plomb prend la place du calcium et on obtient alors un chelate de plomb. Ce chelate de plomb est, nous l'avons vu, plus stable et moins toxique qu'un sel de plomb ordinaire. Sa présence dans le sang ne devrait pas avoir de conséquence. Il est d'ailleurs très rapidement éliminé.

## V) Devenir de l'EDTA dans l'organisme

L'un des grands avantages de l'EDTA est que le produit n'est pas métabolisé et qu'il est éliminé très rapidement et presque totalement dans les urines.

FOREMAN, après avoir administré à l'homme de l'EDTA avec du carbone marqué (C 14), n'a retrouvé que moins de 0,1 % du carbone 14 dans l'air expiré.

D'autre part, après avoir administré au rat par voie parentérale de l'EDTA avec des carbones marqués, FOREMAN a retrouvé 95 à 98 % de la dose dans les urines des six heures suivantes. De même, les ions métalliques chelatés par l'EDTA sont rapidement éliminés par le rein.

*Nous retiendrons donc :*

1° L'EDTA chelate les ions métalliques ;

2° Les chelates métalliques sont moins toxiques et plus stables que les autres composés métalliques ;

3° Ils sont éliminés rapidement par le rein sous la même forme.

*CHAPITRE II*

# LES APPLICATIONS PRATIQUES

Depuis 1936, la chelation a été utilisée dans l'industrie.

Sa plus grande utilité est de débarrasser les produits chimiques industriels de leurs impuretés métalliques. Elle permet donc d'utiliser des réactifs qui ne sont pas chimiquement purs. Les chelateurs sont enfin capables d'éliminer les précipités de métaux lourds après leur formation. Ce qui est fondamental dans l'utilité de ces produits est leur simplicité d'emploi. Les chelateurs employés actuellement comprennent une gamme d'une dizaine de produits à indication plus ou moins élective.

Dans les laboratoires de biologie, les chelateurs ont été utilisés pour le dosage du calcium dans le sérum et le dosage du cobalt et du magnésium dans le lait.

## i) Les applications thérapeutiques de l'EDTA sodique

L'EDTA sodique (tetracemate disodique) est utilisé lorsque l'on désire la captation du calcium qui a une grande affinité pour ce chelateur.

— Toutes les hypercalcémies ont été l'objet d'essais de traitement chelateur, en particulier les hypercalcémies de certains cancers ostéolytiques. HOLLAND et coll. d'une part, SPENCER et coll. d'autre part, ont fait des essais avec des résultats inégaux. L'hypercalcémie après une intoxication à la vitamine D a été traitée plusieurs fois avec succès, en particulier par RICHET et FRITEL.

— CLARKE et coll. ont traité les maladies vasculaires oblitérantes avec des résultats encourageants. Ils font des cures de trois semaines, une ou deux fois par an, à raison de 3 g par jour en perfusion veineuse lente. Les résultats ont été intéressants surtout dans la

claudication intermittente mais sans gangrène franche : cessation de douleurs au repos, et amélioration de la jambe atteinte. Dans les vasculopathies cérébrales, ils ont obtenu une amélioration de la symptomatologie sénile. Dans l'angine de poitrine, les résultats sont moins brillants, mais les auteurs pensent avoir obtenu une amélioration symptomatologique dans 87 % des cas, une diminution de la fréquence des crises et une baisse de la mortalité. L'EDTA sodique agirait en normalisant le rapport Ca/Mg en éliminant du calcium et en stabilisant différents systèmes enzymatiques. De plus, l'EDTA exerce une action hypocholestérolémiante constante.

— La chelation du calcium par l'EDTA sodique a été utilisée également pour réduire les troubles du rythme et de la conductivité cardiaque. Les résultats les meilleurs ont été obtenus sur les troubles secondaires à une intoxication digitalique. Gurner et Kallman ont employé l'EDTA sodique chez cinq malades pour réduire la toxicité de la digitaline. Kabakow et ensuite Burton et coll. ont fait des essais comparables. Tous sont d'accord pour reconnaître une action nette du chelateur sur les troubles provoqués par une trop forte digitalisation. Même les modifications de l'E.C.G. disparaissent rapidement sous l'effet du traitement. Par contre, le traitement n'a pas eu de résultats très concluants sur les autres troubles du rythme.

— La dissolution des calculs urinaires a été réalisée par Gehres et Auvert. Ils ont utilisé l'EDTA sodique en goutte à goutte introduit localement par sonde urétérale.

— Klein et Harris ont inauguré le traitement chelateur par l'EDTA sodique en perfusion veineuse lente par cures répétées, pour la sclérodermie. Dans cette affection, et en particulier dans la forme avec sclérodactylie et calcinose digitale, les résultats de ces auteurs, et aussi de plusieurs autres ensuite, semblent très encourageants : assouplissement de la peau et amélioration fonctionnelle des articulations.

— La chelation du calcium a été utilisée pour rendre le sang incoagulable *in vitro*.

Pour les examens de laboratoire ordinaires, le sang peut être recueilli sur une solution à 10 %. Un centimètre cube peut protéger jusqu'à 50 ml de sang.

Proesches a essayé le chelateur comme agent conservateur du sang. Il a utilisé un gramme de versène en solution dans 100 ml de solution glucosée pour conserver 500 $cm^3$ de sang. D'après lui, à 5° C, le nombre des hématies et des leucocytes reste le même pendant trois à cinq jours. Le nombre des plaquettes reste le même vingt-quatre heures. Ensuite, il y a une diminution légère de 6 %, puis

peu de modification pendant quatre jours, tandis qu'avec le citrate la diminution est de 50 %.

Le chelateur a été utilisé également pour le prélèvement de sang en vue de circulations extra-corporelles. SMITH, BROWN et coll. ont mis au point le mélange Ed-glucate-Mg (EDTA-$Na_2$, glucose, gluconate de sodium, chlorure de magnésium) : 30 $cm^3$ de cette solution contenant 410 mg d'EDTA suffisent au prélèvement de 500 ml de sang. Les avantages sur les solutions héparinées sont que le sang peut être prélevé quarante-huit heures et même plus avant son emploi, ce qui est commode là où de grosses quantités sont nécessaires, et que les flacons non utilisés peuvent être employés à d'autres fins sans manipulations supplémentaires.

## II) L'EDTA calcique a été utilisé en premier comme détoxicant du plomb

C'est BESSMAN qui a eu le premier l'idée d'utiliser la chelation chez un enfant de trois ans présentant une encéphalite aiguë saturnine (1951). Cet enfant s'était intoxiqué en avalant des fragments de peinture plombifère depuis huit mois. Il avait des tremblements, des convulsions et était dans le coma. La plombémie trouvée fut de 0,417 mg % et la plomburie de 0,56 mg par litre. Sa diurèse était nettement diminuée.

Le neuvième jour, BESSMAN essaie une perfusion avec 50 mg d'EDTA calcique. Il n'y a aucun incident. Cependant, la diurèse diminue encore, et dans l'ignorance où il était des effets secondaires de la drogue, BESSMAN ne continue pas le traitement. Mais les jours suivants, les signes d'encéphalite s'aggravent et la diurèse diminue toujours. Des œdèmes apparaissent.

Le quatorzième jour, les perfusions d'EDTA calcique sont à nouveau tentées, à raison de 150 mg en trois fois. Les jours suivants, la dose est progressivement augmentée à raison de 150 mg par jour jusqu'à atteindre 750 mg. Le traitement est continué jusqu'au vingt-cinquième jour. A ce moment, l'enfant avait reçu 6,5 g d'EDTA calcique en douze jours.

Le résultat a été excellent. Dès le seizième jour, les signes d'encéphalite avaient totalement disparu pour ne jamais réapparaître. La diurèse se rétablit progressivement. L'enfant guérit sans aucune séquelle.

L'année suivante, BELKNAP essaya lui aussi l'EDTA calcique sur 3 adultes atteints de saturnisme aigu. RUBIN étudia l'excrétion uri-

naire du plomb dans ces 3 cas. Il mit en évidence une augmentation très importante de la plomburie, parallèle avec l'amélioration clinique.

De nombreux auteurs utilisèrent ensuite l'EDTA calcique dans le saturnisme, et il en est devenu la thérapeutique habituelle.

## POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

La perfusion veineuse lente est le mode de traitement le plus utilisé. L'EDTA calcique est dilué dans un flacon de 500 $cm^3$ de soluté isotonique de glucose et administré en une perfusion pouvant durer jusqu'à six heures. L'avantage de cette méthode est son efficacité, grâce à une concentration élevée et prolongée de produit dans la circulation. De plus, le sérum glucosé favorise la diurèse. Les perfusions sont quotidiennes et se font par cures de trois à dix jours. Pour obtenir une bonne désintoxication, les cures doivent être répétées deux ou trois fois, avec un intervalle de quelques jours.

La posologie est variable entre 0,5 et 5 g par jour. Les doses de 5 g ne sont plus employées. Les doses quotidiennes actuelles sont en moyenne de 1 g, jamais plus de 2 g. ALBAHARY n'emploie que 0,5 g par jour. Les petites doses entraînent une élimination de plomb presque aussi importante que les plus fortes.

De même, les cures prolongées sont inutiles. Le premier jour, l'élimination urinaire est la plus forte, et elle diminue très rapidement les jours suivants, quelle que soit la dose utilisée. Au contraire, après un arrêt de plusieurs jours, une nouvelle injection du produit provoque une nouvelle élimination urinaire importante. ALBAHARY conseille même de ne faire que deux injections intra-veineuses directes par semaine, sauf en cas de saturnisme aigu. En effet, la voie intra-veineuse directe (l'EDTA calcique étant dilué dans 20 $cm^3$ de soluté isotonique) et même la voie intra-musculaire sont également employées. Elles sont un peu moins efficaces, mais elles sont beaucoup plus commodes et ne nécessitent pas l'hospitalisation.

La voie buccale est aussi utilisée à la posologie moyenne de 4 g par jour. Mais elle est critiquable. Premièrement, l'EDTA est très mal absorbé par le tube digestif. Deuxièmement, il a été reproché à cette voie de favoriser l'absorption du plomb présent dans le tube digestif et qui serait normalement éliminé dans les selles.

Enfin, les aérosols d'EDTA ont été préconisés par TEISINGER et par ALBAHARY. Cette voie a l'avantage de pouvoir être utilisée à titre prophylactique en milieu industriel et de chelater le plomb par

sa principale voie de pénétration dans l'organisme (en milieu industriel, les poussières de plomb sont absorbées principalement par voie respiratoire).

Des cures préventives de détoxicant ont été proposées lorsque le risque saturnien est important en milieu industriel. BARTOLEZZI et ZURBO ont ainsi employé le détoxicant de façon préventive sur 400 ouvriers pendant quatre ans. Ils utilisent le produit *per os* à raison de 2 g par jour pendant dix jours et tous les mois. La protection paraît efficace. Cependant, ce moyen *ne doit pas remplacer, mais compléter s'il y a lieu les méthodes de prévention de l'hygiène du travail.* Ensuite, les aérosols et la voie intra-musculaire seraient plus satisfaisants, mais elle ne peut être proposée qu'à un petit nombre de travailleurs. Si par exemple, il a été constaté une concentration de Pb dans l'atmosphère supérieure à un taux admissible, nous avons alors à notre disposition un bon moyen de dépistage d'une imprégnation plombique modérée, avant tout signe clinique ou hématologique.

C'est le test de la plomburie provoquée. L'augmentation de la plomburie après une injection intra-veineuse ou intra-musculaire de 0,50 à 1 g d'EDTA calcique a une valeur significative. Sont considérées comme pathologiques des plomburies supérieures à 800 $\mu$g par litre des urines de cinq ou dix heures après l'injection du chelateur, et des plomburies supérieures à 700 $\mu$g dans la totalité des vingt-quatre heures qui suivent l'injection.

### III) L'EDTA calcique a été utilisé pour complexer les autres métaux

Et ses applications thérapeutiques s'étendent continuellement, mais les succès sont inégaux.

Le manganisme (affection très fréquente et invalidante dans les mines du Maroc) semble avoir bénéficié du traitement détoxicant à l'EDTA, à condition que les malades soient traités dès les premiers signes et avant l'apparition de lésions nerveuses irréversibles. Des essais de traitement prophylactique *per os* ont été faits.

Les dermites au chrome et les ulcères chroniques ont été améliorés par application de pommade à l'EDTA.

Ralph CASH et coll. ont obtenu de très bons résultats dans 2 cas de pneumoconiose au béryllium.

CARIAGE a obtenu la guérison d'un lichen post-aurique par l'EDTA calcique.

Expérimentalement, l'EDTA a une action antidote vis-à-vis du nickel.

Par contre, l'intoxication au mercure n'est pas influencée favorablement par le traitement à l'EDTA.

Le dimercaptopropanol est ici supérieur.

Les essais faits sur l'hémochromatose sont discordants, mais cela est très compréhensible car l'élimination ferrique obtenue est d'environ 2,6 mg par jour, ce qui est tout à fait négligeable quand on pense que le malade a un excès de fer de l'ordre de 20 g. De plus, l'imprégnation des tissus en fer a modifié ceux-ci de façon irréversible. Malgré tout, le traitement chelateur semble provoquer une amélioration subjective. Seven dit utiliser avec des résultats meilleurs un composé voisin : l'acide hydroxy-éthylène-diamine-triacétique.

Des essais ont été pratiqués pour chelater de nombreux autres métaux (cuivre, cadmium, zinc, thallium), avec des résultats très inégaux.

L'EDTA est un bon chelateur pour le plomb, le chrome et quelques autres métaux, mais ce n'est pas le détoxicant polyvalent de tous les métaux.

Perry et Shroeder ont étudié l'influence de l'EDTA calcique sur le métabolisme du cholestérol. Il y a inhibition de la synthèse qui serait due à la chelation du zinc, oligo-élément indispensable à cette synthèse. Mais les résultats étaient transitoires et nécessitaient de fortes doses.

Paulet a étudié le chelate de cobalt dans l'intoxication cyanhydrique. Le cobalt, antidote puissant du cyanure, est rendu beaucoup moins toxique et aussi efficace sous forme de chelate.

Enfin, la décontamination radio-active est tout à fait une application d'actualité. Dans l'industrie, on l'utilise en solution de lavage pour décontaminer les grandes surfaces, les objets, les textiles, etc. Les quelques essais faits sur l'homme sont concluants sur l'efficacité du produit. On l'utilise sous forme de lotion permettant de débarrasser les téguments d'une radio-activité excessive. On l'utilise aussi par voie interne pour accélérer l'élimination d'éléments radio-actifs par voie rénale.

* *

Mais des accidents ont été signalés, surtout des accidents rénaux, et l'innocuité de cette thérapeutique, en particulier sur le rein, a été mise en cause par plusieurs auteurs.

Chisolm et Harrison ont signalé le cas d'un enfant ayant fait une néphrite aiguë anurique à la suite d'un traitement par l'EDTA calcique. L'examen anatomo-pathologique prouva l'existence d'une dégénérescence des cellules épithéliales des tubulures.

Foreman signale le cas d'une malade ayant présenté une néphrite aiguë transitoire après un traitement à l'EDTA calcique.

Moeschlin attire aussi l'attention sur l'action toxique sur les reins, et cite 3 cas de saturnisme dans lesquels un traitement par l'EDTA calcique provoqua une néphrite aiguë mortelle.

Nous reprendrons donc en détail ces observations et nous essaierons de faire le point sur les dangers du traitement chelateur, et plus particulièrement son action sur les reins.

Nous essaierons de voir si ce traitement fait courir un risque au malade et si, après ces accidents, son emploi est encore légitime.

*CHAPITRE III*

# LES ACCIDENTS RENAUX
## (15 observations)

Dans ce chapitre, nous allons présenter d'abord les 15 observations que nous avons trouvées dans la littérature mondiale. Certaines observations sont détaillées et complètes, d'autres au contraire sont très succinctes, et nous aurions aimé avoir plus de renseignements.

Les six premières observations sont des accidents rénaux secondaires à l'emploi d'EDTA sodique. Les 9 observations suivantes sont des accidents rénaux consécutifs à l'emploi de l'EDTA calcique. Il n'y a pas de raison de séparer ces observations. Les accidents sont les mêmes et les comptes rendus histologiques sont comparables.

Ensuite, après le tableau récapitulatif, nous étudierons les posologies ayant provoqué ces accidents. Nous en rapprocherons l'expérimentation animale faite avec l'EDTA. Ensuite, après avoir récapitulé les lésions histologiques rencontrées, nous étudierons une pathogénie.

- OBS. N° 1 (HOLLAND) — *Hypocalcémie et anurie après une perfusion de 13,5 g d'EDTA sodique.*

Une femme de quarante-neuf ans souffrait d'un myélome multiple depuis quatre ans. Le 15 janvier 1953, elle entre à l'hôpital. Elle souffre beaucoup. Sa calcémie est de 122 mg par litre. Sa phosphorémie à 31 mg, l'azote non protéique est de 0,43 g par litre. Elle a une albuminurie abondante. Elle est traitée par la 6-mercaptopurine.

Le 4 février, sa calcémie est à 182 mg/l, sa calciurie entre 111 et 147 mg par 24 heures. Elle est léthargique et vomit souvent.

Le 5 février : elle reçoit une perfusion d'*EDTA sodique à raison de 13,5 g (160 mg/kg) en 29 minutes.* Elle a alors un malaise avec sensation de mort imminente, et se plaint d'envie pressante d'aller à la selle. Elle présente un

trismus et sa respiration est encombrée. Ensuite, sa respiration s'arrête et les bruits du cœur ne sont plus perçus. Une injection intra-cardiaque avec une longue aiguille provoque une respiration. On recueille un peu de sang du ventricule droit et on injecte 1 $cm^3$ d'éphédrine à 1 ‰. Sa période d'apnée dura trois minutes et elle reprit complètement conscience en vingt minutes. La calcémie, mesurée sur le sang recueilli par l'aiguille intra-cardiaque, était de 34 mg ‰. Une heure et demie plus tard, la calcémie est remontée dans le sang veineux à 120 mg. Les heures suivantes, sa diurèse diminue et ne dépasse pas ensuite 100 ml par jour. Quatre-vingt-seize heures après l'administration, il peut encore être retrouvé 2,5 mg % d'EDTA calcique, et dans les 55 ml d'urine émise, tout le calcium excrété est complexé à l'EDTA.

11 février : elle meurt en insuffisance rénale aiguë.

A signaler une leucopénie due à la 6-mercaptopurine.

L'autopsie n'a pas été pratiquée.

• OBS. N° 2 (HOLLAND) — *Insuffisance rénale progressive après une perfusion de 10 g d'EDTA sodique.*

Une femme de quarante-neuf ans était atteinte d'un myélome multiple. Une semaine avant son hospitalisation, sa calcémie était de 145 mg/l. Elle est admise le 6 avril 1953. Sa calcémie est alors à 176 mg/l. Sa phosphorémie à 52 mg, l'azote non protéique est de 0,67 g/l. Elle a une albuminurie abondante. Elle est réhydratée et reçoit une thérapeutique symptomatique ; mais le 15 avril, la calcémie est à 202 mg, et l'azote non protéique à 1,75 g/l.

Le 16 avril, elle reçoit une perfusion *d'EDTA sodique à raison de 10 g (175 mg/kg) en 54 minutes.* Aucune diminution de la torpeur, ni autre réaction subjective. La calcémie de 180 mg/l tombe à 10 mg en une heure, puis remonte progressivement à 160 ml en six heures. Les jours suivants, elle fit une insuffisance rénale progressive qui entraîna finalement la mort le 20 avril.

L'examen anatomo-pathologique montra, outre le myélome, généralisé avec ostéolyse, des lésions rénales : « Légère néphrose en rapport avec protéinurie de Bence-Jones ; vacuolisation marquée des cellules tubulaires rappelant une néphrosucrose, petites calcifications, dégénérescence hydropique entièrement semblable à celle trouvée dans l'observation suivante et complètement indépendante des autres lésions rénales dues au myélome. Ces modifications pourraient être dues à l'EDTA. Elles ne sont pas rencontrées dans le myélome, l'amylose ou l'hypercalcémie. »

• OBS. N° 3 (HOLLAND) — *Azotémie entraînant la mort après une perfusion de 9,5 g d'EDTA sodique.*

Une femme de trente-deux ans était porteuse depuis un an d'un mélanome malin du rectum. Elle avait des métastases ganglionnaires inguinales et des métastases osseuses avec destruction du pelvis et des vertèbres lombaires. Elle est hospitalisée pour ses douleurs osseuses.

30 mars : calcémie : 106 mg/l.

21 avril : azote non protéique : 0,30 g/l.

27 avril : son état s'aggrave et elle est à moitié dans le coma. Calcémie : 192 ; phosphorémie : 54 ; azote non protéique : 0,60 ; albuminurie modérée.

7 mai : elle reçoit une perfusion *d'EDTA sodique à raison de 9,5 g (235 mg/kg) en 60 minutes.*

La calcémie de 185 tombe à 105 en une heure et remonte à 140 une heure après, puis à 160 encore une heure après.

Ensuite, l'hypercalcémie continue, l'azotémie augmente, et elle meurt le 11 mai.

L'anatomo-pathologie montre, outre le mélanome malin qui avait laissé intact les uretères, des lésions rénales particulières :

« Intense vacuolisation de l'épithelium tubulaire. Calcifications métastatiques dans quelques cellules tubulaires. Des masses intra-cellulaires éosinophiles juste à côté des aires calcifiées, ce qui laisse supposer que le calcium peut avoir été présent à ces endroits et avoir disparu par la perfusion du chelateur. »

- OBS. N° 4 (Spencer) — *Anurie après quatre perfusions de 7 g d'EDTA sodique en 3 jours.*

Une femme de quarante-huit ans était atteinte de métastases ostéolytiques avec hypercalcémie. Elle reçut quatre perfusions de 7 g d'EDTA sodique. Deux le premier jour, et une les deux jours suivants. La calcémie ne fut pas influencée mais la malade fit une anurie mortelle.

A l'autopsie, il y avait des lésions rénales considérables : « peloton glomérulaire et capsule de Bowman intacts. Nécrose et vacuolisation de l'épithélium tubulaire dans le tube contourné et l'anse de Henlé. Apparition d'un tissu de granulation. Lumières obstruées de débris cellulaires et de cylindres granuleux. Aspect normal du tube collecteur. »

Le dosage du calcium chelaté fut fait dans les urines des vingt-quatre heures suivant la perfusion d'EDTA. Il ne fut retrouvé que 75 % du taux théorique du calcium qui aurait dû être excrété. Les auteurs émettent l'hypothèse d'une rétention du calcium par le rein.

- OBS. N° 5 (Dudley) — *Hémorragies fatales après des doses considérables d'EDTA sodique. Découvertes impressionnantes à l'autopsie.*

Une femme de trente ans avait subi une mastectomie pour adénocarcinome, et peu après, une hystérectomie avec ablation des annexes. Elle se maintint pendant deux ans et demi.

Mais en octobre 1953, des douleurs attirèrent l'attention sur le rachis, et on mit en évidence un effondrement de la deuxième vertèbre lombaire, et ensuite, d'autres métastases osseuses.

La calcémie est de 106 mg/l, la phosphorémie de 66. Elle subit de la radiothérapie, au total 1.000 r sur la région lombaire. Elle eut un soulagement passager, puis recommença à souffrir. Elle reçoit alors du propionate de testostérone

à raison de 50 mg par jour en intra-musculaires. Mais son état s'aggrave rapidement, elle devient somnolente, polyurique, polydipsique, et elle est hospitalisée le 25 novembre 1953.

Les radiographies montrèrent des lésions considérables sur le squelette. Sa calcémie était de 160 mg/l, sa phosphorémie de 39 mg, l'azote non protéique de 0,40 g par litre. L'ionogramme : sodium 138 mEq, potassium 4,4 mEq, chlore 94 mEq. Une albuminurie moyenne, quelques cylindres granuleux.

La première semaine, elle est traitée au citrate de sodium, sans résultat sur la calcémie.

Le huitième jour, elle reçoit une perfusion intra-veineuse d'*EDTA sodique* dans de l'eau dextrosée à raison de 5 g (90 mg/kg) en quatre heures. La calcémie de 152 tombe à 144 en une demi-heure, 136 après deux heures, 128 la troisième heure, et jusqu'à la fin de la perfusion. La calcémie remonta ensuite à 136 en douze heures.

Quarante-neuvième jour : elle reçoit 6 g d'EDTA en six heures et la calcémie chute de même manière.

Les jours suivants, elle reçoit de 18 à 22,5 g (jusqu'à 440 mg/kg). Le quinzième jour, elle fit une hématurie.

Le vingtième jour, la calcémie est à 72 mg et on arrête les perfusions.

Le vingt et unième jour, le sang prélevé ne coagule pas. Ensuite, la malade fait un mélæna et présente ensuite une dyspnée importante. Elle mourut quarante-cinq minutes après.

L'azote non protéique s'était élevé à la fin du traitement. De 0,34 le douzième jour, il passe à 0,93 le vingtième jour. La phosphorémie passe de 39 mg par litre le douzième jour à 89 le vingtième jour.

La kaliémie : 4,4 mEq à l'admission, elle tomba à 2 mEq le quinzième jour, 3 mEq le seizième jour, et remonta à 4,5 mEq le vingtième jour.

L'autopsie met en évidence le carcinome extensif dans la plèvre, la veine cave inférieure, le médiastin, le rétro-péritoine et dans le squelette.

Un examen anatomo-pathologique détaillé a été pratiqué ; nous le verrons avec l'observation suivante.

- OBS. N° 6 (DUDLEY) — *Anurie après un traitement d'EDTA sodique à raison de 3 g par jour pendant neuf jours, chez une enfant de quatre ans.*

Une petite fille de quatre ans était atteinte d'hypoparathyroïdie. Elle avait déjà été hospitalisée quatre fois et sa calcémie ne se maintenait que grâce à des doses énormes de vitamine D que l'on avait augmentées progressivement jusqu'à la dose de 200.000 unités par jour.

Or depuis quelques jours, le test de Sulkowitch était positif, et la vitamine D avait été diminuée à 100.000 unités.

Deux jours plus tard, l'enfant devient léthargique et assoiffée. L'examen clinique est négatif. La calcémie atteint 180 mg. La vitamine D est arrêtée. On essaie le traitement chelateur.

Elle reçoit en perfusion veineuse lente *3 g d'EDTA sodique* par jour pendant neuf jours (200 mg/kg).

Le quatrième jour, la calcémie est de 150 mg/l.

Le dixième jour, apparition d'une oligurie. L'EDTA est diminué à 2 g par jour ; la calcémie est alors à 118 mg, la phosphorémie 83, le sodium 117 mEq, le potassium 4,5 mEq, le chlore 83 mEq, la réserve alcaline 12,3 mEq, l'azote non protéique 0,72 g/l.

Le onzième jour, l'oligurie s'aggrave (moins de 100 $cm^3$) et on arrête le traitement.

Le quatorzième jour, anurie complète. Elle est stuporeuse. Elle a de la diarrhée et des vomissements. Azote non protéique : 1,60 g.

Le dix-septième jour, mort.

L'auteur signale en outre une chute du taux de prothrombine pendant le traitement chelateur. De 70 % le quatrième et cinquième jour, il tomba à 50 % le sixième jour et remonta à 60 % le huitième et neuvième jour.

L'autopsie met en évidence des pétéchies dans le jéjunum et l'iléon, et une tuméfaction des ganglions lymphatiques.

Nous allons voir maintenant l'examen histologique de ces deux observations.

## EXAMEN HISTOLOGIQUE DES DEUX OBSERVATIONS PRECEDENTES (DUDLEY)

Dans les deux cas, les découvertes anatomo-pathologiques sont si semblables que l'auteur les a considérées ensemble.

— *Poumons :* dans les deux cas, hémorragie intra-alvéolaire ; les aires hémorragiques sont petites et peu nombreuses dans le cas n° 1, nombreuses et confluentes dans le cas n° 2. Pas de cellules inflammatoires.

— *Intestins :* cas n° 1 : aucune lésion pour expliquer l'hémorragie interstitielle. Cas n° 2 : hémorragie des canaux pancréatiques.

— *Foie :* dégénérescence graisseuse centro-lobulaire, discrète dans le cas n° 1, mais très importante dans le cas n° 2.

— *Rate :* normale.

— *Moelle osseuse :* hématopoïèse apparemment normale.

— *Ganglions lymphatiques :* œdémateux. Ils contiennent de grandes cellules ovales mesurant jusqu'à 30 $\mu$, avec un noyau de type vésiculaire comme dans les macrophages, un cytoplasme distendu de granulation grossière et de dimension variable. Ces cellules se voient dans la moelle osseuse, surtout dans le cas n° 2.

— *Reins :* architecture générale normale dans les deux cas. Les artères, les artérioles et les pelotons glomérulaires sont normaux. Par endroits, il y a une accumulation de cellules bordant la capsule de Bowman. Par ailleurs, il y a un précipité éosinophile dans l'espace de Bowman.

C'est dans *les tubes contournés* que sont les lésions les plus importantes. Leurs lumières sont dilatées et sont soit vides, soit contenant un léger précipité

éosinophile. Leurs membranes basales sont intactes, mais l'épithélium est détruit complètement, sauf par endroits où il y a des cellules épithéliales très plates avec un cytoplasme éosinophile granuleux et un noyau atypique gros et hyperchromatique. Il n'y a plus d'épithélium normal.

*Les anses de Henlé* sont également dilatées, mais plus modérément. Elles contiennent des cylindres éosinophiles et des amas éosinophiles grossièrement granuleux. L'épithélium n'est détruit qu'en regard des cylindres. Certaines cellules contiennent un pigment jaune qui ne fixe ni le fer ni l'étain.

*Pièces intermédiaires* légèrement dilatées. Elles contiennent des cylindres éosinophiles et des cellules épithéliales desquamées. Par endroits seulement, l'épithélium est détruit. Par endroit, l'épithélium est aplati avec un gros noyau hyperchromatique. Ailleurs, des groupes de cellules sont remplis jusqu'à éclater par une grande vacuole claire qui repousse le noyau.

*Tubes collecteurs :* cylindres éosinophiles et hématoxylinophiles, épithélium intact, sauf parfois au voisinage des cylindres. Parfois, il y a aussi les mêmes cellules vacuolées vues dans les pièces intermédiaires.

*Tissu interstitiel :* pas de réaction inflammatoire.

• OBS. N° 7 (SPENCER) — *Perfusion de 60 g d'EDTA calcique en vingt-quatre jours.*

Un saturnien chronique est traité par l'EDTA calcique en perfusion. D'abord 3 g par jour pendant douze jours. Puis, après un repos de six jours, 4 g par jours pendant six jours.

Le malade présenta une albuminurie légère et transitoire.

• OBS. N° 8 (CHISOLM et HARRISON) — *Encéphalopathie saturnine chez un enfant de moins de cinq ans. Oligurie et mort au quatrième jour de perfusion de 3,75 g d'EDTA calcique.*

De 1952 à 1954, les auteurs ont traité 36 enfants âgés de quinze à cinquante-six mois, atteints de saturnisme aigu avec encéphalopathie. Parmi ces 36 malades, il y eut 5 décès. 4 sont morts d'encéphalopathie saturnine. Nous citons les auteurs :

« Le cinquième mourut le quatrième jour après avoir reçu 3,75 g d'EDTA calcique. Son encéphalite était bien améliorée, mais il resta oligurique, n'éliminant que 240 ml d'urine durant ces quatre jours.

L'examen histologique des reins révéla, outre les modifications habituelles rencontrées dans l'intoxication saturnine, une dégénérescence de l'épithélium des tubes contournés consistant principalement en une vacuolisation importante des cellules.

Les modifications, écrivent les auteurs, sont identiques à celles décrites par DUDLEY chez ces deux malades qui firent une anurie mortelle après avoir reçu des fortes doses d'*EDTA sodique*. Ces mêmes modifications ont été reproduites expérimentalement par FOREMAN sur le rat. »

• OBS. N° 9 (FOREMAN) — *Accident de néphrite aiguë passagère après un traitement d'EDTA calcique à raison de 5 g par jour.*

Une femme de quarante ans, employée au laboratoire, se blesse au doigt en nettoyant de la verrerie ayant contenu du plutonium radioactif. On entreprend de suite un traitement chelateur en lui faisant une perfusion d'EDTA calcique. Les quatre premiers jours, elle reçoit 5 g par jour. On arrête deux jours. Puis à nouveau 5 g par jour pendant douze jours.

C'est alors qu'apparaît un malaise général et une pollakiurie. L'examen des urines met en évidence des signes de néphrite aiguë :

Albumine, cylindres hyalins et granuleux, hématies, leucocytes et cellules du parenchyme rénal dans le culot urinaire. Elle avait également une hypercalcémie à 130 mg/l. Les perfusions d'EDTA sont suspendues et tout rentre dans l'ordre rapidement.

Quatre jours plus tard, les urines sont redevenues tout à fait normales.

Cette observation a incité FOREMAN à réviser la posologie qu'il avait préconisée en 1953 et à refaire l'expérimentation animale. Nous en reparlerons plus loin.

• OBS. N° 10 (VOGT et COTTIER) — *Anurie et mort du fait d'une intoxication accidentelle (40 g par jour d'EDTA sodique)*

Un homme de trente-huit ans souffrant d'une intoxication saturnine, est traité par erreur par une dose trop forte d'EDTA calcique : 40 g par jour (600 mg/kg). Après cinq jours de traitement, il fit une anurie et une pneumonie, et il mourut.

Juste avant la mort, son azotémie était de 2 g par litre, sa réserve alcaline de 4,8 mEq, sa natrémie de 146 mEq, sa kaliémie de 87 mEq et sa chlorémie de 87 mEq.

La dose de chelateur utilisée a été énorme. Aussi l'accident n'est pas étonnant. Mais cette observation est intéressante par son compte rendu histologique que nous donnerons ensuite.

*Examen histologique des reins* (VOGT et COTTIER) :

— Le glomérule : épithélium de la capsule de Bowman aplati ; endothélium glomérulaire œdématié ; et dans l'espace, présence d'un précipité éosinophile homogène ou finement granuleux.

— Le tube contourné : les cellules épithéliales ont complètement desquamé et se retrouvent dans la lumière. Elles sont sombres, œdématiées. Elles contiennent de fines gouttelettes de graisse et des petites vacuoles avec des inclusions éosinophiles arrondies. Le noyau est gros, vésiculeux, pycnotique, et contient de gros nucléoles.

Par endroit déjà, un épithélium régénéré fait de cellules jeunes.

— L'anse de Henlé : l'épithélium a desquamé de façon identique, mais il n'y a pas de régénération. Dans la lumière agrandie, présence de nombreuses cellules desquamées et de cylindres granuleux.

— La pièce intermédiaire et le tube collecteur : peu de destruction épithéliale. Par endroit, présence d'un pigment jaune, brunâtre, finement granulé dans le cytoplasme. Cylindre hyalin et granuleux et nombreux débris cellulaires dans la lumière.

— Le tissu interstitiel est à peu près normal. Il y a juste par endroits quelques îlots de granulation.

— Artères et artérioles, le plus souvent très frêles.

• OBS. N° 11 (MOESCHLIN) — *Aggravation et mort en anurie d'un saturnien après un traitement d'EDTA calcique à raison de 4 g par jour.*

Un ouvrier d'une fabrique de peinture, âgé de soixante ans, est atteint de saturnisme chronique. Sa plombémie est de 0,160 mg %. On lui fait *4 g d'EDTA calcique par jour* pendant quatre jours, en deux perfusions veineuses lentes (ce qui fait 16 g en tout). La plombémie et la plomburie baissent, mais les signes fonctionnels (malaises, gastralgie) et les signes généraux (céphalée, fièvre) persistent. Il fit donc une cure d'EDTA calcique par voie orale à raison de *2,10 g par jour pendant un mois :* nette amélioration clinique. Pour le détoxiquer définitivement, on lui refait des perfusions veineuses à raison de 4 g par jour. Au bout de deux jours, des gastralgies, des malaises et des vertiges reparaissent. Quatre jours après, on *recommence à nouveau les perfusions.* Les troubles fonctionnels s'accentuent. Le malade perd conscience, entre dans le coma et devient oligurique. Ses urines contiennent de l'albumine, des hématies et des leucocytes. L'azotémie s'installe et il meurt trois jours plus tard.

Malheureusement, cette observation ne parle pas de l'état de la fonction rénale avant le traitement. Il serait bien étonnant qu'un saturnien chronique âgé de soixante ans ait un parfait fonctionnement rénal.

• OBS. N° 12 (MOESCHLIN) — *Brève observation d'un saturnien mort en anurie après un traitement d'EDTA calcique variant entre 2 et 4 g par jour.*

Un homme de cinquante-trois ans, peintre, était saturnien chronique depuis plusieurs années avec les symptômes habituels : coliques, constipation, anémie, etc.

On le traite par l'EDTA calcique en perfusions veineuses lentes. Il reçoit 2 g le premier jour, 4 g les deux jours suivants, et enfin 2 g le dernier jour. Il fit une anurie et mourut quatre jours après.

L'auteur ne précise pas l'état rénal antérieur.

• OBS. N° 13 (MOESCHLIN) — *Néphrite azotémique fatale après seulement 2 g par jour d'EDTA calcique pendant six jours.*

Un ouvrier de cinquante-deux ans, atteint de saturnisme chronique avec néphro-angio-sclérose, est traité par l'EDTA calcique. Il reçoit 2 g par jour en perfusions veineuses lentes pendant six jours. Il mourut dans un tableau azotémique *vingt jours après le début du traitement.*

*Dans ces trois dernières observations,* l'examen histologique révéla une *tubulo-néphrite aiguë,* mais nous n'avons aucun détail.

L'auteur conclut en considérant comme dangereux des doses d'EDTA calcique de 50 à 60 mg par kg et par jour.

Même 2 g par jour peuvent être dangereux.

• OBS. N° 14 (WEINIG) — *Anurie mortelle après un traitement de 3 g par jour chez un saturnien.*

Un ouvrier de cinquante-neuf ans est atteint de saturnisme chronique avec son cortège habituel d'asthénie, céphalées, constipation et anémie. On le traite avec l'EDTA calcique en perfusion veineuse lente. Il reçoit 3 g un premier jour, puis après deux jours d'intervalle, 3 g pendant quatre jours. Il fit une anurie et mourut deux jours plus tard dans un tableau d'urémie et d'hémorragie.

L'examen anatomo-pathologique des reins montra :

— la partie glomérulaire et capsule de Bowman : aspect normal ;

— les tubes contournés : lumière légèrement dilatée, épithélium constitué soit de cellules nécrosées, soit de cellules de régénération. Débris cellulaires dans la lumière. Présence d'inclusions graisseuses dans ses cellules ;

— l'anse de Henlé et la pièce intermédiaire : nécrose et régénération également, mais à un degré moindre. Lumière obstruée ;

— tube collecteur intact, mais contenant des cylindres granuleux et protéiques.

L'analyse histochimique mit en évidence la présence de quantités importantes de plomb dans les reins.

De plus, présence d'hémorragies diffuses dans le cerveau, les séreuses, les muqueuses du bassinet et de la vessie.

Egalement pneumopathie aiguë lobaire (lobe inférieur du poumon gauche).

• OBS. N° 15 (REUBER) — *Anurie après un traitement de 1 g par jour pendant trois jours chez un enfant d'un an.*

Le 20 avril 1959 (la plus récente observation).

Une petite fille d'un an est vue à la consultation externe pour une affection respiratoire supérieure depuis une semaine et, de plus, une histoire d'absorption de plâtre pendant les deux mois précédents.

A l'examen, on reconnaît une rhino-pharyngite et on remarque la pâleur.

L'hémoglobinémie est seulement de 8,8 g %, le test de falciformation est négatif et on demande un dosage du plomb.

Le 22 avril, l'enfant revient à la consultation. La plombémie trouvée est de 0,076 mg %. Le traitement détoxicant est institué. Elle reçoit trois jours de suite une injection sous-cutanée d'EDTA calcique à raison de 1 g par jour (125 mg/kg).

Le 4 mai, elle revient à la consultation et on apprend qu'elle vomit depuis dix jours. Elle est très irritable et n'a pas uriné depuis vingt-quatre heures. Elle est hospitalisée.

Examen clinique : température 38°5, déshydratation, toux, matité et foyer de râles crépitant à la base du poumon gauche. La radiographie confirme la pneumonie.

Laboratoire :
— Hémoglobine : 7 g %.
— Hématocrite : 22.
— Urée : 2,60 g.
— Sodium : 142 mEq.
— Potassium : 5,5 mEq.
— Chlorure : 85 mEq.
— $CO_2$ : 12 mEq.

Le 5 mai, elle n'a toujours pas uriné et le cathétérisme vésical ne ramène pas d'urine. On la perfuse avec de l'eau dextrosée à 5 % à raison de 2 $cm^3$ par kg et par heure.

Le 6 mai, toujours anurique.
— Examen cystoscopique : pas d'obstruction.
— U.P.R. : normal.
— Biopsie rénale : dilatation des tubes contournés avec aplatissement extrême des cellules rappelant les alvéoles pulmonaires.
— Pièces intermédiaires : lumière obstruée par les débris cellulaires.
— Epithélium œdématié, noyaux petits.

Apparition d'un frottement péricardique avec tachycardie sinusale et sur-dénivellation de ST.

Gingivorragie, vomito negro et mélæna.

Le 8 mai, rein artificiel pendant quatre heures et amélioration nette : l'urée, de 2,54 g, tombe à 0,67. Le potassium, de 5,7 mEq, tombe à 3,8 mEq. Le $CO_2$, de 9 mEq, remonte à 16 mEq.

Arrêt des hémorragies.

Mais les jours suivants, l'anurie persistant toujours, les chiffres se perturbent de nouveau, les hémorragies reprennent, et elle meurt le 11 mai.

L'examen anatomo-pathologique :
— Péricardite exsudative modérée.
— Pleurésie fibrino-purulente.
— Pneumopathie lobaire (lobe inférieur gauche) massive.

— Les reins :

*a*) Les glomérules : destruction de l'architecture du peloton ; cellules épithéliales agrandies avec inclusion hyaline.

*b*) Tubes contournés : lumière dilatée : épithélium constitué de cellules jeunes très plates.

*c*) Anse de Henlé et pièces intermédiaires : lumière obstruée par des débris ; épithélium très œdématié et vacuolé.

*d*) Tubes collecteurs normaux mais bourrés de cylindres granuleux et protéiques.

— Cerveau : très œdématié.

— L'analyse histochimique n'a pas mis de plomb en évidence dans le foie, les reins, la rate, les ganglions lymphatiques, ni les poumons. Pas de mercure non plus dans les reins.

* *

Une première constatation s'impose en étudiant les tableaux. Tous les accidents provoqués par l'EDTA sodique l'ont été avec des doses beaucoup plus fortes que par l'EDTA calcique. Avec l'EDTA sodique, ce sont toujours des doses de l'ordre de 10 g par jour qui sont en cause. Avec l'EDTA calcique, les plus petites doses ayant provoqué un accident rénal sont : 2 g pendant six jours (obs. n° 13). Nous pouvons d'ailleurs classer ces observations par posologie croissante (en excluant les observations n$^{os}$ 8 et 15 où il s'agit d'enfants, et l'observation n° 10 où la posologie énorme a été accidentelle).

— Observation n° 13 : 12 g en 6 jours : en moyenne 2 g par jour.

— Observation n° 14 : 13 g en 7 jours : en moyenne 2 g par jour.

— Observation n° 7 : 60 g en 24 jours : en moyenne 2,5 g par jour.

— Observation n° 12 : 12 g en 4 jours : en moyenne 3 g par jour.

— Observation n° 11 : voie intra-veineuse : en moyenne 4 g par jour.

— Observation n° 9 : 80 g en 18 jours : en moyenne 4,4 g par jour.

Pour 2 observations, la posologie est de 4 g environ, mais pour les quatre premières, elle est entre 2 et 3 g, ce qui n'est pas considérable.

## LES LESIONS HISTOLOGIQUES DES REINS

La concordance des trouvailles histologiques est frappante. Même Foreman, dans ses expérimentations sur le rat, a trouvé des lésions identiques. En général, pas d'atteinte glomérulaire, sauf dans l'ob-

*Tableau récapitulatif 1 :* EDTA sodique

| Obser. | Age | Posologie | Durée du traitement | ACCIDENTS | fin. | Découvertes anatomo-pathologiques |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 49 | 13 g 5 | 1 jour | Trismus, arrêt cardiaque, anurie | mort | pas d'autopsie |
| 2 | 49 | 10 g | 1 jour | Hypocalcémie, insuffisance rénale | mort | intense vacuolisation de l'épithélium tubulaire |
| 3 | 32 | 9 g 5 | 1 jour | Insuffisance rénale, azotémie | mort | intense vacuolisation de l'épithélium tubulaire |
| 4 | 48 | 14 g<br>7 g | 1 jour<br>2 " | Anurie | mort | vacuolisation et nécrose de l'épithélium tubulaire |
| 5 | 30 | 5 g<br>puis<br>quantités<br>croissantes<br>jusqu'à 22 g | 12 jours | Hématurie, incoagulabilité<br>Acclems<br>Azotémie | mort | épithélium tubulaire complètement détruit dans les tubes contournés.<br>Quelques îlots de régénération constitués de cellules jeunes très plates.<br>Pièce intermédiaire : cellules vacuolées<br>Lumières bourrées de cylindres |
| 6 | 4 | 3 g<br>(200 mg/kg) | 9 jours | Anurie | mort | |

*Tableau récapitulatif 2 :* EDTA calcique

| Obser. | Age | Posologie | Durée du traitement | ACCIDENTS | fin. | Découvertes anatomo-pathologiques |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 7 | ? | 3 g<br>4 g | 6 jours<br>6 jours | Albuminurie transitoire | guérison | 0 |
| 8 | 3 | 3 g 75 | 4 jours | Oligurie | mort | vacuolisation des cellules épithéliales des tubes contournés |
| 9 | 40 | 5 g | 1o jours | Hématurie cylindrurie malaises | guérison | 0 |
| 10 | 38 | 40 g | 5 jours | Pneumonie et anurie | mort | peloton glomérulaire œdématié. Précipité dans l'espace de Bowman. Epithélium tubulaire complètement desquamé dans les tubes contournés et les anses de Henlé. Ilots de régénération |
| 11 | 60 | 4 g<br>2,1 g per os<br>4 g | 4 jours<br>3o "<br>2 " | Oligurie, azotémie | mort | tubulo néphrite aigue |
| 12 | 53 | 2 g<br>4 g<br>2 g | 1 jour<br>2 "<br>1 " | Anurie | mort | tubulo néphrite aigue |
| 13 | 52 | 2 g | o jours | Azotémie | mort | tubulo néphrite aigue + néphro-angio-sclérose préexistante |
| 14 | 59 | 3 g | 5 jours | Anurie, azotémie, hémorragie | mort | tubes contournés et anse de Henlé : nécrose et régénération. Pièces intermédiaires et tubes collecteurs: Cylindres |
| 15 | 1 | 125 mg/kg | 5 jours | Anurie, azotémie | mort | destruction de l'architecture normale du glomérule. Tubes contournés: Epithélium très plat (cellules jeunes) anses de Henlé épithélium vacuolé. Tubes collecteurs obstrués de cylind |

servation n° 10 de Vogt et Cottier. Mais le malade avait reçu une dose absolument extraordinaire (peloton glomérulaire œdématié). Et dans l'observation n° 15 de Reubert et Bradley (destruction de l'architecture normale du peloton glomérulaire, cellules épithéliales agrandies et contenant des gouttelettes hyalines). Souvent, présence d'un précipité éosinophile dans la lumière.

C'est dans les tubules qu'il y a les lésions maximales et toujours dans la première partie : le tube contourné. Il y a soit une intense vacuolisation de l'épithélium, soit une desquamation complète de cet épithélium dégénéré, parfois plus rarement, reconstitution d'un épithélium jeune, fait de cellules plates avec un gros noyau. Il semble bien que ces trois aspects soient les trois stades évolutifs différents. La vacuolisation étant le premier stade, ensuite les cellules dégénérées se rompant et desquamant, ensuite restauration d'un épithélium. La dernière observation (Reuber et Bradley) est intéressante à ce point de vue. La ponction-biopsie du rein, faite cinq jours avant la mort, montra « une dilatation des tubes contournés avec aplatissement extrême des cellules rappelant les alvéoles pulmonaires ». Et l'examen *post-mortem* des tubes contournés montra un épithélium jeune, constitué de cellules jeunes, légèrement moins plates.

L'anse de Henlé est toujours moins touchée. Là où le tube contourné est complètement nécrosé, l'anse de Henlé est soit nécrosée par place, soit seulement vacuolisée et œdématiée.

La pièce intermédiaire est encore moins touchée et les tubes collecteurs sont intacts en général.

Mais dans ces trois dernières parties, la lumière est obstruée au maximum par les cylindres et les débris cellulaires.

Dudley signale dans ses 2 observations la présence d'un pigment jaune dans certaines cellules. Vogt et Cottier signalent eux aussi un pigment jaune, mais dans la pièce intermédiaire et les tubes collecteurs.

Le tissu interstitiel est en général intact. Pas de tissu de granulation, sauf dans l'observation n° 14 (Spencer) et l'observation n° 10 (Vogt et Cottier).

En résumé, on trouve toujours la même chose : tubulo-néphrite aiguë. Glomérules indemnes. Vacuolisation, puis nécrose et desquamation dans le tubule, surtout à sa partie proximale, à un degré moindre à sa partie distale. Ensuite, ébauche de régénération de l'épithélium. Lumière obstruée par les débris.

Donc l'EDTA, à une certaine dose, aurait une néphro-toxicité tubulaire.

## ETUDES EXPERIMENTALES DE LA TOXICITE RENALE AIGUE ET CHRONIQUE DE L'EDTA CALCIQUE

BAUER, en 1952, réalisa les premières expérimentations animales. Il étudia la toxicité aiguë et chronique de l'EDTA calcique.

Il détermina d'abord la dose léthale 50 chez la souris, le rat et le lapin. Injectée dans le péritoine, il trouva respectivement 4,5 g par kg, 7 g par kg et 6 g par kg. Injectée dans la veine, il trouva 4 g par kg chez le lapin. Il n'y eut aucun décès pour 2 g par kg.

La toxicité chronique est plus intéressante. BAUER étudia le « temps léthal 50 », c'est-à-dire le nombre de jours nécessaires pour tuer 50 % des animaux avec une dose quotidienne fixe, la drogue n'étant administrée que cinq jours sur sept. La drogue étant injectée dans le péritoine, il trouva un temps léthal 50 de :

— 78 jours pour une dose de 0,25 g/kg chez le rat ;
— 78 jours pour une dose de 0,50 g/kg chez le lapin ;
— 40 jours pour une dose de 0,30 g/kg chez le chien ;
— 13 jours pour une dose de 1 g/kg chez le chien.

BESSMAN utilisa ensuite le premier le produit chez l'homme, et il utilisa au maximum une posologie de *75 mg/kg*. La marge de sécurité paraissait très suffisante entre cette dose et celles correspondant à la dose léthale 50 et au temps léthal 50 chez l'animal, qui sont de l'ordre de 4 g par kg et de 0,50 g par kg chez le lapin.

En 1953, FOREMAN établit les règles de l'utilisation de l'EDTA calcique en quatre points :

1) Utilisation uniquement en perfusion intra-veineuse lente : pas plus de 0,50 g pour 30 livres (= 13,6 kg) par heure.
2) Pas plus de 1 g pour 30 livres par vingt-quatre heures (ce qui fait 73 mg par kg et par jour et 5 g pour un adulte moyen).
3) Pas plus de 5 g pour 30 livres par semaine (ce qui fait 25 g par semaine pour un adulte moyen).
4) Traitement par cures limitées à dix jours et séparées par une semaine de repos. Pas plus de 7,5 g pour 30 livres par cure.

Mais, en 1956, FOREMAN (à la suite de l'accident thérapeutique de l'observation n° 9) recommença l'expérimentation animale.

Il injecta l'EDTA calcique à doses décroissantes à des groupes de 6 rats, plusieurs jours de suite, et vérifia histologiquement les reins des animaux traités à la recherche de lésions infra-cliniques.

— 3.000 mg par kg et par jour — lésions rénales en 48 heures
— 1.000 mg » » » » en 4 jours
— 500 mg » » pendant 16 jours
— 250 mg » » » » } lésions inconstantes
— 125 mg » » » »

Dans ce dernier groupe, les animaux furent tués trente jours après l'arrêt des injections et examinés histologiquement : guérison complète des lésions rénales.

Pour 100 mg par kg et par jour pendant quarante jours : aucune lésion.

Les lésions histologiques rencontrées à 250 mg par kg étaient : dans la partie du tube contourné la plus proche du glomérule, très grandes vacuoles cytoplasmiques détruisant les membranes inter-cellulaires, pycnose du noyau ; dans la partie plus éloignée, nombreuses vacuoles, plus petites, dans le cytoplasme.

Aux doses plus élevées, lésions de nécrose de plus en plus franches du tubule.

Foreman recommande donc de ne pas injecter plus de 5 g par jour pendant cinq jours, puis d'arrêter deux jours avant de recommencer. De se méfier de ce traitement chez les sujets atteints de néphrite. D'essayer de ne pas dépasser *50 mg par kg*.

### I) Toxicité du plomb chelate

Si l'EDTA calcique a montré une certaine toxicité pour le rein lorsqu'il est employé à fortes doses, l'*EDTA plombique* paraît avoir une toxicité bien supérieure. Or, chez le saturnien, l'EDTA calcique se transforme en EDTA plombique.

Bauer a déterminé sa toxicité aiguë et chronique. Le plomb EDTA injecté dans le péritoine du lapin a une dose léthale 50 de 350 mg par kg. Il a une toxicité aiguë 17 fois plus forte que le EDTA calcique.

Et le temps léthal 50 est de :

— 8,5 jours pour 70 mg par kg ;

— 1,3 jour pour 100 mg par kg.

Nous sommes très près des choses thérapeutiques de 75 ou 50 mg/kg, et on peut considérer ces dernières comme dangereuses à la lumière de cette expérimentation.

On peut donc en conclure qu'il est vraisemblable que l'EDTA est plus toxique chez un saturnien que chez un individu normal et que, de ce fait, la posologie doit être plus faible.

## II) Pathogénie de ces accidents

Comment l'EDTA peut-il léser électivement le tubule ?

### *a*) Existence d'une lésion rénale préexistante

Ollivier en 1863, Charcot, Gombault et Oliver en 1914, puis Brogsitters en 1922, ont montré que dans le rein saturnien, il existe non seulement des lésions vasculaires glomérulaires et des lésions interstitielles, mais aussi des lésions tubulaires. En 1958, Tolot, Czuchro et Traeger, à Lyon, ont fait des bilans rénaux fonctionnels précis à des saturniens, indemnes de néphrites chroniques hypertensives. Les résultats obtenus montrent la *diminution constante de la réabsorption tubulaire* maximale du glucose qui paraît un phénomène très net. La diminution de la filtration glomérulaire est beaucoup moins nette, marquée surtout dans des cas relativement plus évolués. On peut penser qu'à côté du trouble angiospastique classique et dominant, il existe un retentissement glomérulaire et probablement tubulaire précoce de mécanisme et de pronostic encore très mal connus.

### *b*) D'autre part, avec l'EDTA, le rein travaille dans de mauvaises conditions

Des essais effectués sur le chien par Tregoubenko ont montré que l'injection d'EDTA sodique ou calcique a pour effet de diminuer de moitié le pouvoir filtrant des reins et de freiner un peu (pas dans tous les cas, il est vrai) la réabsorption d'eau.

Le blocage de l'anhydrase carbonique qui dirige l'élimination de l'eau et du sodium au niveau des tubules est évoqué par Muresan. Ce blocage serait dû à la chelation du zinc qui est indispensable à cet enzyme. Et Muresan a mis en évidence l'alcalinisation intense des urines chez les chiens traités au chelate de calcium, ce qui correspond à une élimination accrue de sodium, explicable par le blocage de l'anhydrase carbonique. L'augmentation très nette de la zincurie par l'EDTA a été mise en évidence par Millard et par Perry et Schroeder.

c) Possibilité d'une dissociation du plomb chelaté dans l'ultra-filtrat glomérulaire

Dudley, le premier (obs. n$^{os}$ 5 et 6), a émis l'hypothèse d'une dissociation du complexe sous l'influence du pH de l'ultra-filtrat.

Par exemple, 1 g d'EDTA est lié à 100 mg de calcium au pH sanguin. Mais à pH 6, il n'y a plus que 50 mg de calcium qui est lié, et à pH 5 il n'y en a plus du tout. Pour le chelate de plomb, c'est la même chose. Le chelate de plomb et le chelate de calcium, qui sont sécrétés par les glomérules, peuvent se dissocier dans la lumière tubulaire et être réabsorbés par le tubule sous forme d'un sel beaucoup plus toxique.

Vogt et Cottier (obs. n° 10) ont analysé le plomb contenu dans les différents organes. Ils ont fait les mêmes dosages chez des animaux intoxiqués et traités ensuite à l'EDTA.

Chez les animaux intoxiqués au plomb, il y a accumulation du métal dans le foie. Après le traitement chélateur, il y a accumulation du métal dans les reins. Il est possible qu'une certaine quantité de plomb, au lieu de s'éliminer, soit réabsorbée sous forme d'un sel ordinaire qui est beaucoup plus toxique.

Rubin a démontré que le plomb chelaté devait se dissocier. Il n'a pu en effet retrouver que 70 % d'une dose injectée à un lapin.

Seven pense que les différents chelates formés dans l'organisme peuvent se dissocier même s'ils possèdent un haut degré de stabilité. Il pense qu'il y aurait un cycle de dissociation et de reformation avant l'excrétion rénale définitive.

EN RESUME

Nous en sommes réduits à des incertitudes : le blocage de l'anhydrase carbonique par chelation du zinc et la dissociation du plomb chelaté dans le tubule paraissent des hypothèses, donc des risques qui méritent des études complémentaires.

Il est de plus vraisemblable que les altérations rénales, du fait du saturnisme, rendent l'emploi des chelateurs un peu plus délicat.

*CHAPITRE IV*

# LES AUTRES ACCIDENTS (18 observations)

Ce chapitre est une énumération des autres accidents que nous avons découverts dans la littérature mondiale. Nous les avons classés en différentes rubriques et nous en avons étudié le mécanisme.

## A. — LES ACCIDENTS HYPOCALCEMIQUES

Des hypocalcémies peuvent se produire à l'emploi de l'EDTA sodique. Ce n'est pas étonnant puisque l'EDTA sodique est employé dans le but de chelater le calcium en excès. Parfois, le but peut être dépassé et il y a hypocalcémie.

Nous rapportons 3 observations de HOLLAND et 1 observation de SPENCER. Le traitement chelateur a été utilisé pour traiter des hypercalcémies assez considérables provoquées par des cancers ostéolytiques.

La cinquième observation est bien particulière. C'est une hypocalcémie survenue chez un jeune malade à la fin d'une intervention, avec circulation extra-corporelle. Le sang utilisé avait été prélevé sur EDTA sodique.

Les deux premiers accidents hypocalcémiques ont été déjà signalés dans les observations n$^{os}$ 1 et 2 (cf. accidents rénaux).

Nous en redonnons un bref résumé :

- OBS. N° 1 (HOLLAND)

Une femme de quarante-neuf ans, atteinte d'un myélome multiple avec hypercalcémie de 160 mg‰, reçut le 5 février 1953 une perfusion de 13,5 g d'EDTA sodique (160 mg/kg) en vingt-neuf minutes. Elle eut une sensation de mort imminente, une envie pressante d'aller à la selle, un trismus et un encombrement respiratoire. Elle eut un arrêt cardiaque et respiratoire. Avec une longue aiguille, on aspire un peu de sang du ventricule droit et on injecte 1 mg d'éphédrine.

Les mouvements respiratoires reprennent après une apnée de trois minutes et la malade reprit conscience vingt minutes après.

La calcémie, qui était de 160 mg, n'était que de 34 mg dans le sang aspiré du ventricule droit. Elle fut ensuite de 120 mg une heure et demie plus tard.

Les jours suivants, elle développa une oligurie.

## • OBS. N° 2 (HOLLAND)

Une femme de quarante-neuf ans ayant un myélome multiple et une hypercalcémie, est traitée par l'EDTA sodique.

Le 16 avril 1953, elle reçoit une perfusion de 10 g (175 mg/kg) en cinquante-quatre minutes. Il n'y eut aucune modification clinique, sa torpeur resta la même. La calcémie, de 180 mg, tomba à 10 mg en une heure, puis remonta progressivement à 160 mg en six heures. Elle mourut quatre jours plus tard d'une insuffisance rénale.

## • OBS. N° 16 (HOLLAND)

Une femme de cinquante-huit ans avait un cancer inopérable du sein avec des métastases osseuses. Elle est hospitalisée, le 17 mars 1952, dans un état de somnolence extrême. Elle est anorexique, constipée. Ses réflexes ostéo-tendineux sont normaux. Sa calcémie est de 190 mg par litre. Phosphorémie : 38. L'azote non protéique : 0,82 g par litre.

La réhydratation permet d'abaisser l'azote non protéique à 0,43. Mais l'hypercalcémie persiste. Les urines contiennent quelques leucocytes et un peu d'albumine.

Le 25 mars, on lui injecte 25 mg d'EDTA sodique intra-veineux. Et les jours suivants, on lui injecte des doses progressivement plus fortes sans modifier l'hypercalcémie.

Le 10 avril, on arrive à des doses considérables. Elle reçut 20 g d'EDTA sodique en quinze minutes (330 mg/k) : la malade sort de sa torpeur, se plaint de céphalées et demande à aller à la selle. Elle est anxieuse. Il n'y a pas de signe de Chvostek, ni hyperréflexie. La perfusion est arrêtée et les symptômes persistent une heure.

Les analyses faites ensuite ont montré que la calcémie qui était à 210 mg avant la perfusion, était tombée brutalement à 80 mg. Mais elle remonta à 160 mg en trois heures.

Trente-huit heures après, la patiente mourut d'une pneumonie. Il n'y eut pas d'autopsie.

## • OBS. N° 17 (SPENCER)

Une femme atteinte d'un cancer avec métastases osseuses et une hypercalcémie à 132 mg ‰ est traitée par l'EDTA sodique à raison de 5 g en une injection intra-veineuse de dix minutes. Elle présente alors une tétanie et l'on injecte

aussitôt du gluconate de calcium. La crise cesse aussit. Sa calcémie était tombée à 30 mg par litre.

Nous manquons malheureusement de détails pour cette observation.

• OBS. N° 18 (1961)

JAULMES et coll. utilisèrent le sang prélevé sur solution Ed. Glu. Gate Mg pour remplir l'appareil de circulation extra-corporel dans 93 opérations à cœur ouvert. Dans cette solution, l'EDTA sodique est utilisé comme anticoagulant par chelation du calcium. Il y a 410 mg d'EDTA par flacon faisant environ 400 ml de sang. On fait une opération chez un enfant, 4 litres de sang sont nécessaires rien que pour remplir l'appareil, ce qui fait que 4 g d'EDTA sont introduits dans la circulation de cet enfant. Avant d'être utilisé, le sang est recalcifié.

Un des premiers opérés (un enfant ayant une tétralogie de Fallot), perfusé exclusivement avec du sang EDTA, a présenté un accident tétanique franc. Des mouvements cloniques diffus apparurent à la fin de l'intervention. Il y avait un signe de Trousseau manifeste. Aucune traduction E.E.G. nette. Hypocalcémie à 47 mg‰. L'enfant est mort au troisième jour en bloc auriculo-ventriculaire d'un œdème pulmonaire suraigu. L'insuffisance de recalcification semble manifeste du fait du taux extrêmement bas de la calcémie. La recalcification était faite avec 124 mg de chlorure de calcium par flacon. Ultérieurement, dans les autres opérations, elle fut faite avec 150 mg par flacon et la calcémie resta toujours dans les limites physiologiques.

Les accidents hypocalcémiques sont donc tout à fait possibles avec l'EDTA sodique. Mais dans les observations précédentes, il a fallu des doses très importantes injectées rapidement pour les provoquer. La perfusion lente d'une dose modérée ne peut provoquer ces accidents, car le calcium chelaté est rapidement remplacé par la mobilisation des réserves squelettiques. Mais un emploi intempestif et prolongé pourrait entraîner une déminéralisation osseuse.

Les accidents hypocalcémiques ne sont pas à craindre en pratique courante avec des doses modérées.

## B. — LES ACCIDENTS EMBOLIQUES

Les deux observations suivantes nous sont rapportées par CLARKE et MOSHER. Ces auteurs ont tenté le traitement chelateur décalcifiant à l'EDTA sodique chez des malades atteints de maladie artérielle occlusive. L'EDTA sodique était administré en perfusions veineuses lentes à raison de 5 g par jour dilué dans du sérum glucosé. Chez les deux malades suivants, ils mettent l'involution sur le compte d'une embolie calcique.

• OBS. N° 19

Un mécanicien de soixante-huit ans souffrait d'angine de poitrine depuis 1947. En 1954, son affection s'était rapidement aggravée. Il fut traité par des perfusions d'EDTA sodique à raison de 5 g par jour pendant quinze jours. Quelques jours après, il eut des convulsions, tomba dans le coma et mourut. L'autopsie montra une athéromatose importante, en particulier aortique et coronaire. Mais le cerveau ne put être examiné. Les auteurs pensent néanmoins que la mort doit être attribuée à une embolie calcique détachée d'une plaque d'athérome.

• OBS. N° 20

Un malade de cinquante-quatre ans souffrait d'angine de poitrine et d'artérite des membres inférieurs. Il reçut pendant vingt jours une perfusion veineuse de 5 g d'EDTA sodique par jour. Il fut très amélioré et n'eut plus qu'une petite crise neuf mois après.

Mais deux mois plus tard, il eut une forte crise d'angor et l'E.C.G. mit en évidence des signes d'ischémie. Par la suite, le malade s'améliora et l'électrocardiogramme redevient normal en deux semaines. Cette crise sévère et unique survenue après de longs mois de tranquillité et suivie d'une amélioration rapide, fut considérée par les auteurs comme provoquée par une embolie détachée d'une plaque d'athérome.

## DISCUSSION

L'embolie est extrêmement discutable. D'abord, il n'y a aucune autre observation parlant d'embolie à la suite du traitement chelateur. Ensuite, il n'y a pas de preuve anatomo-pathologique. Dans la première observation, un homme de soixante-huit ans, athéromateux, a bien d'autres raisons de faire un ictus.

Dans la seconde observation, la maladie angineuse a pu avoir une amélioration imprévisible et une aggravation inexplicable. L'amélioration rapide des signes électriques est très possible après une crise dans laquelle le rôle du spasme est prépondérant.

Remarquons que les auteurs ont continué à traiter les maladies artérielles, mais à des doses plus faibles : 3 g par jour. Après des centaines de perfusions, ils n'ont eu aucun autre accident, mais au contraire des résultats encourageants.

## C. — ACCIDENTS D'HYPOCOAGULABILITE

Nous avons réuni 4 observations dans lesquelles l'EDTA a modifié la coagulation de façon manifeste.

Dans l'observation de WISHINSKY, le traitement par l'EDTA calcique a fait baisser isolément le taux de prothrombine.

Dans l'observation n° 5 (DUDLEY), le traitement par des doses considérables d'EDTA sodique entraîna l'incoagulabilité complète du sang et un mélæna terminal.

Dans l'observation n° 6, le traitement par l'EDTA sodique entraîna une baisse du taux de prothrombine.

Dans l'observation n° 4, un traitement très modéré par l'EDTA calcique entraîna une anurie et des hémorragies ; à l'autopsie, des hémorragies diffuses et disséminées.

• OBS. N° 21 (WISHINSKY et coll.)

L'auteur traita un malade atteint d'hémochromatose par EDTA calcique à raison de 2 g par jour pendant quatre jours en perfusions veineuses lentes. Il observa une chute isolée du taux de prothrombine pendant toute la durée du traitement et malgré la vitamine K.

— Avant le traitement, le taux était de ..... 80 %
— Le deuxième jour du traitement ..... 45 %
— Le troisième jour du traitement ..... 55 %
— Le quatrième jour du traitement ..... 35 %
— Le lendemain de l'arrêt du traitement ..... 35 %
— Les jours suivants, le taux remonte progressivement.

Les épreuves hépatiques, le T.S., le T.C., la rétraction du caillot n'ont pas été modifiés.

Nous avons déjà vu des accidents hémorragiques ou de simples hypocoagulabilités dans les observations n$^{os}$ 5, 6 et 14 (cf. accidents rénaux).

• OBS. N° 5 (DUDLEY)

Une femme de trente ans ayant une métastase vertébrale d'un cancer du sein avec une hypercalcémie (160 mg), est traitée par l'EDTA sodique : 5 g le premier jour, les quantités sont augmentées progressivement jusqu'à 22,5 g.

Le septième jour de ce traitement, elle fait une hématurie.

Le douzième jour, sa calcémie n'est plus que de 72 mg.

Le treizième jour, le sang prélevé ne coagule pas. La malade fit ensuite un mélæna et mourut.

L'examen histologique découvrit de petites aires hémorragiques dans le poumon.

• OBS. N° 6 (DUDLEY)

Une petite fille de quatre ans était atteinte d'hypoparathyroïdie, ce qui avait nécessité des doses énormes de vitamine D. Elle finit par faire une hypercalcémie (180 mg) et on lui fait le traitement chelateur : 3 g d'EDTA sodique par jour pendant neuf jours (200 mg/kg). Elle fit une anurie et mourut le dix-septième jour après le début du traitement. Il y eut une modification nette du taux de prothrombine :

— 70 % le quatrième et cinquième jour ;
— 50 % le sixième jour ;
— 60 % le huitième et neuvième jour.

Examen anatomo-pathologique :

— aires hémorragiques nombreuses et confluentes dans les poumons ;
— Hémorragie des canaux pancréatiques ;
— Pétéchies dans le jéjunum et l'iléon.

• OBS. N° 14 (WEINIG)

Un ouvrier de cinquante-quatre ans, atteint de saturnisme chronique, est traité par l'EDTA calcique : 3 g pendant un jour, puis après deux jours d'intervalle, 3 g pendant quatre jours. Il fit une anurie et mourut deux jours plus tard dans un tableau d'azotémie et d'hémorragie. On découvrit des hémorragies diffuses dans le cerveau, les séreuses, les muqueuses du bassinet et de la vessie.

## DONNÉES EXPÉRIMENTALES

L'EDTA peut modifier la coagulabilité du sang par deux mécanismes : la chelation du calcium et la modification du taux de prothrombine.

*a*) La chelation du calcium est utilisée pour rendre le sang incoagulable. Le sang est recueilli sur EDTA sodique soit pour les examens de laboratoire, soit pour obtenir du sang conservé. Le sang conservé avec EDTA aurait plusieurs avantages sur le sang citraté. D'abord, la quantité minime du produit : 1 g d'EDTA protège 1.000 ml de sang. D'autre part, PROESCHER a montré que, à 5° C, les éléments figurés du sang ne s'altéraient que beaucoup moins vite qu'avec le citrate. Le nombre des hématies et des leucocytes n'est pas modifié pendant trois à cinq jours. Le nombre des plaquettes reste le même pendant vingt-quatre heures ; ensuite, il y a une baisse de 6 % ; puis peu de modifications pendant quatre jours, alors qu'avec le citrate la diminution est de 50 %. L'EDTA respecte donc de façon remarquable les éléments figurés du sang.

*b*) La modification du taux de prothrombine. En fait, à la suite de ZUCKER et de LEIKIN, les auteurs sont d'accord sur le fait que la prothrombinémie n'est pas modifiée, mais que l'allongement du temps de Quick est dû à une hypoaccélérinémie. Pour ZUCKER, l'inhibition de l'accélérine ou de ses précurseurs serait due à la chelation d'un oligo-élément indispensable à son activité. ZUCKER pense au magnésium.

LEIKIN et BESSMAN étudièrent *in vitro* la coagulation du sang en présence des différents chelates que l'EDTA pourrait former avec les oligo-éléments du sang. Le temps de Quick était allongé avec les chelates de sodium, de calcium, de cuivre, de fer, de cobalt et de magnésium. Par contre, il n'était pas allongé par l'adjonction de chelate de manganèse, de zinc et de nickel. L'adjonction de chelate de manganèse, de zinc ou de nickel protège de la chelation le manganèse, le zinc ou le nickel contenus dans le sang. Ce serait donc la chelation d'un de ces métaux qui inhiberait la proaccélérine. LEIKIN pense au nickel.

Nous sommes devant un problème très complexe. Il est très difficile de connaître le rôle exact du chelateur dans l'hypocoagulabilité. D'une part, on a constaté l'allongement du temps de Quick. D'autre part, la chelation du calcium est possible avec le composé sodique. Dans l'observation n° 21, il y a une simple modification du temps de Quick. Dans l'observation n° 5, il est plus vraisemblable que l'incoagulabilité complète soit due à la chelation du calcium. Dans les deux autres observations, il est difficile de conclure.

En fait, ces accidents peuvent être considérés comme exceptionnels et provoqués par des doses excessives.

## D. — FREINAGE DE LA MOELLE OSSEUSE

En 1952, BELKNAP constata après avoir traité un saturnien par l'EDTA calcique, une leucopénie transitoire. Il émit des réserves sur l'action que pourrait avoir l'EDTA sur la moelle osseuse.

DAVID étudia les modifications de l'hématopoïèse chez 35 saturniens et il constata une hyperplasie de la moelle avec augmentation du nombre des érythroblastes. Il étudia ensuite l'hématopoïèse de 7 malades traités par l'EDTA calcique. Les myélogrammes se normalisèrent rapidement. Cependant, il trouva chez 3 de ses malades traités une moelle très pauvre en cellules.

Y aurait-il freinage de la moelle osseuse par l'EDTA ? Il n'y eut aucune autre observation dans ce sens. Pourtant, des centaines de malades furent traités par l'EDTA et eurent souvent des exa-

mens hématologiques approfondis et répétés. SAITA et MOREO ont fait des myélogrammes en séries chez 6 saturniens traités par l'EDTA (deux cures de sept jours à raison de 2 g par jour, en perfusions veineuses lentes). Ils n'ont constaté aucune baisse de l'activité de la moelle osseuse. CLAUDAR et BELKNAP surveillèrent l'hématopoïèse dans 25 observations suivantes et ne constatèrent aucun freinage de la moelle osseuse. L'EDTA ne peut donc être considéré comme dangereux sur les lignées sanguines.

## E. — THROMBOPENIE

L'observation suivante parle d'un cas de thrombopénie à la suite d'une perfusion de 15 g d'EDTA sodique. C'est la seule observation qui parle de ce phénomène. S'agit-il d'une coïncidence ?

• OBS. N° 22 (HOLLAND)

Une femme de quarante-neuf ans avait un épithélioma disséminé du sein envahissant les tissus mous et avec des métastases osseuses.

Elle est hospitalisée le 15 mai 1952. Sa calcémie était de 172 mg ‰. Elle avait une albuminurie légère.

Du 20 mai au 2 juin, elle reçut un traitement de cortisone à raison de 0,30 g par jour *per os* sans influence sur l'hypercalcémie. De plus, elle avait une azotémie de 1,04 g ‰. Elle est très somnolente et asthénique.

Elle reçoit alors une perfusion d'EDTA sodique à raison de 15 g (225 mg/kg) en soixante-dix minutes.

Aucune modification objective pendant la perfusion.

La calcémie, de 180, tombe à 90 en une heure, s'y maintient une heure et demie, puis remonte à 120 en deux heures.

Le quatrième jour, on entreprend un traitement de dihydrotestostérone à raison de 0,1 g par jour. La calcémie et la phosphorémie redeviennent normales. Dans les trois mois et demi de vie restante, l'hypercalcémie et l'azotémie ne se reproduisirent plus.

Le jour où elle reçut la perfusion d'EDTA, la numération globulaire et la formule sanguine montrèrent, comme on pouvait s'y attendre, une anémie et une leucopénie avec des hématies nucléées et des polynucléaires immaturés dans le sang périphérique, et 120.000 plaquettes. Or, les hématies et les leucocytes restèrent les mêmes les jours suivants, tandis qu'il y eut une thrombopénie très nette :

— le 4e jour après la perfusion d'EDTA : 44.000 plaquettes
— le 7e » » » » 28.000 »
— le 9e » » » » 34.000 »
— le 14e » » » » 66.000 »
— le 18e » » » » 78.000 »

— le 25e » » » » 86.000 »
— le 78e » » » » 250.000 »

Il n'y eut aucune modification du temps de saignement, du temps de coagulation, ni du taux de prothrombine. Il y eut quelques épistaxis. La relation entre la thrombocytopénie et le traitement chelateur n'est évidemment pas certaine d'après l'auteur lui-même.

L'autopsie mit en évidence un épithélioma très étendu avec d'abondantes calcifications dans les poumons et des calcifications très discrètes dans les reins.

Cette thrombopénie est une exception et il est très possible qu'elle ne soit pas due à l'EDTA.

## F. — HYPOGLYCEMIE CHEZ LES DIABETIQUES

Meltzer, Palmon et Kitchell ont traité des diabétiques équilibrés atteints de maladie vasculaire périphérique par l'EDTA sodique. Ils ont employé l'EDTA sodique à raison de 3 g par jour en perfusion lente dans 500 ml de sérum salé isotonique.

Or la perfusion d'EDTA provoquait une hypoglycémie chez les diabétiques à qui elle fut faite après l'injection quotidienne d'insuline. Lorsqu'on employait l'insuline ordinaire, cette hypoglycémie était discrète. Mais lorsqu'on employait de l'insuline protamine-zinc, l'hypoglycémie était importante (jusqu'à 0,6 g‰) et prolongée (plus de trois heures). Elle était suivie d'une phase d'hyperglycémie avec glycosurie. Tout se passait comme si l'insuline injectée était consommée plus rapidement. Les auteurs pensent que l'EDTA chelaterait le zinc de l'insuline I.P.Z. et accélérerait ainsi sa consommation. Dans le cas d'insuline ordinaire, il est possible que l'EDTA agisse sur la forme de stockage de l'insuline pancréatique dans laquelle le zinc a également un rôle.

Il est donc nécessaire de se méfier du traitement chelateur chez un diabétique, et s'il est nécessaire de le lui faire, il faut surveiller la glycémie surtout s'il est équilibré à l'insuline I.P.Z. Si des hypoglycémies se produisent, il faudra soit faire la perfusion d'EDTA loin des injections d'I.P.Z., soit recourir provisoirement à l'insuline ordinaire.

Les auteurs ont signalé un autre phénomène curieux. Six diabétiques équilibrés par de l'insuline-retard ont été traités pendant six semaines avec de l'EDTA sodique. Les auteurs constatèrent une baisse progressive de leur besoin en insuline. Par exemple, pour équilibrer une femme de quatre-vingt-un ans, 45 unités d'I.P.Z. étaient nécessaires. Après la cure, il suffit seulement de 15 unités. Il est actuellement impossible de tirer une conclusion trop hâtive de ce phénomène et d'autres observations seraient nécessaires.

## G. — LESIONS CUTANEO-MUQUEUSES

Presque depuis le début de l'utilisation de l'EDTA en thérapeutique, on avait remarqué son action sur le cholestérol. PERRY et SCHROEDER ont essayé de traiter l'hypercholestérolémie avec l'EDTA calcique. Ils ont remarqué que sous l'influence de l'EDTA, le cholestérol baissait, et cela d'autant plus qu'il était antérieurement élevé. D'après eux, cette baisse ne serait pas imputable à une diminution des fonctions hépatiques, mais à une *chelation d'oligo-éléments, tels le chrome et le manganèse,* nécessaire à la synthèse du cholestérol par le coenzyme A.

Ils ont traité 22 malades atteints d'hypercholestérolémie par l'EDTA calcique, en perfusion veineuse lente, à des doses variant de 1 à 12 g par jour, et pendant plus de dix jours. Chez 2 malades, ils observent des lésions cutanéo-muqueuses ressemblant à celles provoquées par une avitaminose $B_2$. Parallèlement, ils constatèrent une augmentation de l'excrétion urinaire du fer, du manganèse et surtout du zinc.

Nous résumons ces 2 observations :

• OBS. N° 23 (PERRY et SCHROEDER)

Un homme âgé de quarante-quatre ans, atteint de rhumatisme chronique et d'amylose rénale confirmée par ponction-biopsie du rein, est traité pour son hypercholestérolémie à 6,72 g/l par l'EDTA calcique. Depuis deux mois, il recevait des capsules de vitamine et 100 mg de pyridoxine par jour.

— *Première cure :* il reçoit 2 g d'EDTA calcique par jour pendant huit jours.

Le cinquième jour : apparition d'un début de stomatite et chéilite.

Le sixième jour : la stomatite est intense, la langue est rouge magenta.

Le septième jour : apparition d'un érythème papulo-squameux sur la face, le tronc et les extrémités. Des ulcérations sur les muqueuses : conjonctive, plèvre, muqueuses nasale et rectale. Le scrotum desquame et présente une exsudation suintante.

Le huitième jour : exagération de toutes ces lésions et le traitement est suspendu. La cholestérolémie était tombée à 5,20 par litre pour remonter six jours plus tard à 6,56 par litre. On lui donne alors 10 mg de riboflavine, 250 mg de nicotinamide et rapidement les lésions s'effacent et disparaissent en six jours.

— *Deuxième cure :* on commence alors une deuxième cure à raison de 3 g d'EDTA calcique par jour, pendant sept jours.

Le cinquième jour : réapparition de la stomatite avec langue rouge magenta. On ajoute alors au traitement des oligo-éléments : manganèse, fer, cobalt, cuivre,

molybdène et des vitamines à fortes doses, mais les lésions continuent à se développer. Aussi arrête-t-on le traitement le septième jour.

La cholestérolémie est alors à 3,03. Les lésions disparaissent en quatre jours.

— *Troisième cure :* après un intervalle de vingt jours, on tente une nouvelle cure à raison de 3 g par jour pendant deux jours, et 4 g un dernier jour. Quatre heures après cette dernière perfusion, apparition de troubles digestifs, à type de diarrhées, nausées, vomissements. Elévation thermique brusque. Le traitement est arrêté et tout rentre dans l'ordre en trente-six heures.

Pendant cette troisième cure, on a dosé avec beaucoup de soin l'élimination urinaire de 11 métaux : cuivre, titane, valadium, molybdène, argent, cadmium, plomb, étain, fer, manganèse et zinc.

Avant cette troisième cure, l'excrétion urinaire de ces métaux était à peu près normale. De 0,250 à 0,300 mg/l pour le zinc, et de 0,001 à 0,010 mg/l pour les autres éléments. Sous l'effet de l'EDTA, l'excrétion du zinc augmenta de plus de six fois jusqu'à 2,2 mg/l. L'excrétion du manganèse augmenta peut-être dans les mêmes proportions, mais le résultat est plus difficile à interpréter, l'excrétion du fer doubla et celle du cuivre ne changea pas.

• OBS. N° 24 (PERRY et SCHROEDER)

Une femme de soixante-six ans, hypertendue, angineuse et présentant un rétrécissement aortique calcifié, est traitée par l'EDTA calcique en perfusion : 1 g le premier jour et 3 g les jours suivants. Le dernier jour, elle présenta un chémosis, une chéilite, une stomatite avec langue rouge magenta et un rash papuleux sur les épaules.

Toutes ces lésions disparurent rapidement après l'arrêt de la thérapeutique.

## DISCUSSION

Les lésions cutanéo-muqueuses de ces 2 malades, bien que ressemblant à celles d'une ariboflavinose, n'ont été effacées ni empêchées par une vitaminothérapie intensive. Elles n'ont cessé qu'après l'arrêt de l'EDTA.

D'autre part, PERRY et SCHROEDER rapprochent ces lésions cutanéo-muqueuses de celles provoquées chez le porc et le rat *carencés en zinc* par TUCKER et SALMON.

Enfin, les fortes éliminations de zinc lors du traitement chelateur sont un argument supplémentaire pour laisser supposer que ces lésions sont dues à une carence en zinc.

Les auteurs ont fait l'expérience suivante ; à une femme de trente et un ans en bonne santé, ils ont fait des perfusions d'EDTA calcique à raison de 2 g par jour pendant quatre jours, dans le but

d'étudier l'augmentation de l'excrétion urinaire des oligo-éléments. L'excrétion du zinc augmenta de 18 fois (de 0,140 mg/l, elle passa à 2,5 mg/l).

Celle du manganèse augmenta 4 fois. Celle du plomb et du cadmium augmenta 10 fois.

Pour conclure, il faut se rappeler que ces accidents cutanéo-muqueux, quoique rares, peuvent se produire et ils nécessitent la suspension de la thérapeutique chelatrice.

## H. — ACCIDENTS DIVERS

Les 4 observations que nous rapportons maintenant sont des accidents qui ne rentrent dans aucune des catégories précédentes. Nous ne ferons que les citer, car elles sont peu détaillées.

- OBS. N° 25 (Oltramare et Shiels, Thomas, Kearly)

Nous rapportons le texte des auteurs. Nous n'avons aucun autre détail :

« Une femme s'était intoxiquée au plomb par voie vaginale dans un but abortif. Elle présentait une intoxication extrêmement grave. Le traitement chelateur par EDTA calcique est tenté. Après la première perfusion, elle entre dans le coma. Après la seconde perfusion, elle retombe à nouveau dans le coma et meurt. Ce décès semble avoir été hâté par le traitement. »

- OBS. N° 26 (Lamache et coll.)

Les auteurs tentèrent de traiter quelques hypersidérémies par l'EDTA calcique. Ils publièrent l'observation d'un traitement mal supporté :

« Pendant le traitement, l'état général du malade s'altérait de façon certaine et on peut dire qu'il a mal supporté les perfusions du chelateur calcique. Des douleurs thoraciques sont apparues et une gêne généralisée des membres a entraîné une prostration progressive. En même temps, le diabète s'est aggravé nettement. »

Nous n'avons aucun autre détail.

- OBS. N° 27 (Marty et Lestage)

Cette observation relate aussi l'aggravation d'un diabète bronzé après traitement chelateur. Les auteurs ont tenté le traitement chelateur chez un malade atteint de cirrhose bronzée. Cette cirrhose avait été confirmée par ponction-biopsie du foie.

Elle avait été traitée par les androgènes. La symptomatologie subjective était discrète. Les signes cliniques étaient nets : pigmentation franche, pilosité réduite,

hépatomégalie dépassant l'ombilic. La sidérémie atteignait 420 gammas %. Le syndrome diabétique était moyen et relativement bien supporté. La glycosurie était de 6,6 g par jour. La glycémie de 1,45 g. Pas d'acétone. Cet état était stationnaire depuis longtemps.

Il reçut pendant dix jours une perfusion veineuse lente de 1 g par jour, donc une dose tout à fait modérée. A la dixième perfusion, se produisit un choc. Et par la suite, le diabète s'aggrava rapidement. Il fit finalement un coma acidosique incontrôlable qui entraîna la mort deux mois après le début des perfusions.

Les auteurs attirèrent l'attention sur la non-innocuité de la chelation dans l'hémochromatose, maladie touchant de nombreux parenchymes essentiels en équilibre fragile. Il est bien difficile de conclure et surtout de mettre l'aggravation du diabète sur le compte du traitement chelateur. Cette maladie, en effet, a une évolution imprévisible, et l'aggravation après le traitement est peut-être une coïncidence.

• OBS. N° 28 (GALAMBOS et PEACOCK)

Un malade, depuis longtemps exposé aux poussières de plomb et de zinc, était atteint de porphyrie aiguë intermittente. Il fut traité par des perfusions d'EDTA calcique à trois occasions séparées.

Les auteurs disent avoir constaté à chaque fois une aggravation nécessitant l'arrêt du traitement. Mais nous n'avons aucun détail sur cette observation.

EN RESUME

*a*) Toutes les observations que nous avons vues dans ce chapitre nous relatent des accidents exceptionnels ou des posologies excessives.

Ces accidents ne seraient guère rencontrés avec des doses modérées du produit.

L'EDTA peut donc être employé sans crainte à une posologie raisonnable.

*b*) Plusieurs fois, l'hypothèse de la chelation du zinc dans la pathogénie de ces accidents variés revient. Elle paraît donc assez sérieuse.

# CONCLUSIONS

I. — Après avoir rappelé de quelle manière l'EDTA se combine aux ions métalliques pour former des composés beaucoup moins toxiques, plus stables et vite éliminés par le rein, nous avons émis quelques réserves sur la totale irréversibilité de cette chelation à la suite d'une étude expérimentale américaine qui mérite d'être reprise, tout au moins en ce qui concerne l'EDTA plombique.

II. — Nous avons passé ensuite en revue les principales applications thérapeutiques des sels d'EDTA en un chapitre très succinct.

III. — Nous avons colligé 6 observations de néphrite aiguë mortelle consécutive à des perfusions d'EDTA sodique, et 9 observations de néphrite aiguë qui ont abouti à la mort dans 7 cas à l'occasion de perfusions de sels calciques d'EDTA sodique.

La plupart du temps, les quantités injectées avaient été excessives. Néanmoins, il semble que dans 4 observations les accidents survinrent pour des doses de sel calcique d'EDTA sodique administré à des saturniens dans des conditions apparemment raisonnables de l'ordre de 2 à 3 g par jour.

Personnellement, nous estimons que ces doses sont déjà trop fortes.

Les lésions anatomo-pathologiques se sont montrées régulièrement représentées par une nécrose tubulaire dominant sur le tube contourné. On peut incriminer à l'origine de ces accidents rénaux, une dissociation partielle du plomb complexé dans le tubule rénal. Comme nous l'avons dit, cette hypothèse mérite de nouvelles recherches. La lésion rénale peut aussi succéder à la chelation intempestive d'un oligo-élément, tel que le zinc, qui joue semble-t-il un rôle non négligeable dans les processus enzymatiques locaux.

IV. — Nous avons ensuite énuméré et brièvement commenté 18 observations d'accidents thérapeutiques variés d'autre nature.

Dans l'ensemble, on peut les séparer en deux groupes :

— une série d'accidents qui pourraient être graves, mais qui sont facilement évitables en limitant la thérapeutique à des doses modérées et suffisantes de chelateur ;

— des accidents imprécis, peu expressifs, et sans portée pratique, tels par exemple les troubles hématologiques attribués aux sels calciques de l'EDTA sodique.

V. — Ainsi, après avoir étudié la quasi-totalité des observations publiées jusqu'à présent dans ce nouveau domaine de pathologie thérapeutique, nous pensons pouvoir dire que le maniement des sels de l'EDTA sodique est inoffensif, même à l'occasion d'une cure prolongée, dans la mesure où l'on adopte certaines règles de prudence. Il ne faut jamais dépasser 1 g par jour chez l'adulte : souvent la moitié de cette dose donnera des résultats comparables (ALBAHARY). D'autre part, les injections discontinues (qu'il s'agisse de perfusions ou d'injections intra-veineuses directes, comme on peut le faire dans les intoxications usuelles sans gravité immédiate) sont bien préférables aux classiques cures de quatre, cinq ou six jours consécutifs.

Nous n'avons pas trouvé rapportée une seule observation d'accident thérapeutique consécutif à l'emploi du chelateur à des doses modérées et selon ce rythme, même à l'issue d'une longue cure.

---

Vu, le Doyen :
BINET

Vu, le Président de Thèse :
DESOILLE

Vu et Permis d'imprimer,
le Recteur de l'Académie de Paris :
ROCHE

# BIBLIOGRAPHIE


ALBAHARY (C.), TRUHAUT (R.), BOUDÈNE (C.). — Dépistage du saturnisme par le test de la plomburie provoquée par le versénate de calcium disodique. (*Arch. Mal. Prof.*, 1958, 2, 121-131.)

ALBAHARY (C.), TRUHAUT (R.), BOUDÈNE (C.), DESOILLE (H.). — Diagnostic et prévention du saturnisme par le versénate de calcium disodique. (*XIII^e Cong. Intern. Méd. Trav.*, New York, 1960, 209-214.)

AUVERT (J.). — La dissolution des calculs urinaires est-elle possible ? (*Gaz. Méd. France*, 1954, 61, 357-362.)

BAUER (R.C.), RULLO (F.R.), SPENER (C.), WOODMAN (E.). — Acute and subacute toxicity of EDTA salts. (*Feder. Proc.*, 1952, 11, 321.)

BELKNAP (E.L.). — EDTA in the treatment of lead poisoning. (*Indust. Med. and Surgery*, 1952, 21, 305-306.)

BELKNAP (E.L.), PERRY (M.C.). — Treatment of inorganic lead poisoning with edathamil calcium disodium on urinary and fecal lead excretion. (*Arc. Ind. Health*, 1956, 13, 4, 366-371.)

BELKNAP (E.L.). — Modern trend in the treatment of lead poisoning. (*J. Occupational Medicin*, août 1961, 3, 8, 380-391.)

BESSMAN (S.P.), RIED (H.), RUBIN (M.). — Treatment of lead encephalopathy with calcium disodium versenate. (*Medical Annals of the District of Columbia*, 1952, 21, 6, 312-315.)

BIERS (R.K.), MALOOF (C.). — Edathamil calcium disodium in treatment of lead poisoning in children. (*Amer. J. Dis. Child.*, 1954, 87, 5, 559.)

BRUGSCH (H.G.). — Fatal nephropathy during edathamil therapy in lead poisoning. (*Arch. Ind. Health*, 1959, 20, 4, 285-292.)

BURTON, COHEN, SPRITZ, LUBASCH, RUBIN. — Use of calcium chelating agent (Na EDTA) in cardiac arhythmias. (*Circulation*, 1959, XIX, 918-927.)

CHISHOLM (J.J.), HARRISON (H.E.). — The treatment of acute lead encephalopathy in children. (*Pediatrics*, 1957, 19, 2-20.)

— Quantitative urinary coproporphyrin excretion and its relation to edathamil calcium disodium administration in children with acute lead intoxication. (*J. Clin. Invest.*, 1956, 35, 1131-1138.)

Clark (B.J.), Tomich (E.G.). — Pharmacological studies on lead EDTA. (*Brit. M.J.*, 1955, 2, 831.)

— Pharmacological studies on lead EDTA. (*British Medical Journal*, octobre 1955, 1, 831-832.)

Clarke (N.E.), Clarke (C.N.), Mosher (R.E.). — Treatment of angina pectoris with disodium ethylene diamine tetraacetic acid. (*Amer. J. Med. Sc.*, 1956, 232, 6, 654-666.)

Clarke (N.E.) et coll. — Treatment of occlusive vascular disease with disodium ethylene diamine tetraacetic acid (EDTA). (*Am. J. Med. Sc.*, 1960, 239, 6, 732-744.)

Claudon (D.), Belknap (E.L.). — Lead absorption. Study of bone marrow after edathamil therapy. (*Pas encore publié.*)

Dagermanjian (R.), Maynard (E.A.), Hodge (H.C.). — The effect of calcium disodium ethylene diamine tetraacetic on uranium poisoning in rats. (*J. Pharmacol. Express. Therap.*, 1956, 117, 1, 20-28.)

David (A.) (Prague). — Das knochenmark bei gewerblicher bleivergiftung. (*Arch. Gewerbepath. u. Gewerbehyg.*, 1959, 17, 329-339.)

Depondt (M.), Flamant (R.), Roy (L.). — Deux cas de sclérodermie traités par les chélateurs. (*Gaz. Méd. France*, 1961, 68, 459-462.)

Desoille (H.), Albahary (C.), Truhaut (R.), Boudène (C.). — Le test de la plomburie au moyen de l'édathamil calcium disodium. (*Congrès Intern. d'Helsinki*, 1-6 juillet 1957, 2, 96.)

Dudley (H.R.), Richtie (A.C.), Schilling (A.), Baker (W.H.). — Pathologic changes associated with the use of sodium EDTA in treatment of hypercalcemia : report of two cases with autopsy findings. (*New England J. Med.*, 1955, 252, 331-337.)

Dudley (H.C.), Greenberg (J.). — Influence of chelates on the metabolism of radioyttrium. (*J. Lab. Clin. Med.*, 1956, 47, 6, 891-897.)

Foreman (H.), Trujillo (T.T.). — The metabolism of $C_{14}$ labeled EDTA in the rat. (*J. Biol. Ch.*, 1953, 203, 1045.)

— The metabolism of $C_{14}$ labeled EDTA in human beings. (*J. Lab. Clin. Med.*, 1954, 43, 566-571.)

Foreman (H.), Finnegan (C.), Lushbaugh. — Nephrotoxic hazard from uncontrolled edathamil calcium disodium therapy. (*J.A.M.A.*, 160, 12, 1042.)

Galambos, Peacock. — The use of chelating agents in the treatment of acute porphyria. (*Annals Int. Med.*, 1959, 50, 4, 1057-1061.)

Holland (J.F.), Danielson (E.), Sahagian, Edwards (A.). — Use of ethylene diamine tetraacetic acid in hypercalcemic patients. (*Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1953, 84, 2, 359-364.)

JAULMES (B.), PRIGENT (C.), SPROVIENI (L.), LAURENT (D.), TERRIER (E.). — Utilisation du sang prélevé sur solution ED-glu-gate dans les circulations extra-corporelles (C.E.C.). (*La Semaine des Hôpitaux*, Pathologie et Biologie, 1961, 19-20, 1873-1886.)

KABAKOW. — The effects of induced hypocalcemia on myocardial irritability and conductivity. (*Arch. Intern. Medicine*, 1958, 101, 6, 1029-1039.)

KARPINSKI (F.E.), RIEDDERS (F.), GIRSH (L.S.). — EDTA in the therapy of lead encephalopathy. (*J. Pediat.*, 1953, 42, 7, 687.)

KLEIN (R.), HARRIS (S.B.). — Treatment of sclerodermia, sclerodactylia and calcinosis by chelation (EDTA). (*Amer. J. Med.*, 1955, 19, 5, 5, 798-807.)

KNELLER (L.A.), ULL (H.S.), BREM (J.). — Successful calcium disodium ethylene diamine tetraacetate treatment of lead poisoning in an infant. (*New England J. Med.*, 1955, 252, 339.)

LAMACHE et coll. — L'emploi des agents chelateurs du type EDTA calcique au cours de certaines hypersidérinémies. (*Sem. Hôp. Paris*, 1957, 22, 2.)

LEIKIN (S.), BESSMAN (S.P.). — The effects of various EDTA complexes on coagulation. (*Blood*, 1956, 11, 10, 916-923.)

MARTY, LESTAGE. — Sur l'aggravation rapide d'une cirrhose bronzée après l'essai thérapeutique d'un chelateur : EDTA calcique. (*Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1958, 17, 1, 59-60.)

MELTZER, RITCHEL, PALMON. — The long terme use, side effects and toxicity of disodium ethylene diamine tetraacetic acid (EDTA). (*Am. J. Med. Sc.*, 1961, 242, 1, 11-17.)

MELTZER, PALMON, KITCHELL (Philadelphia). — Hypoglycemia induced by disodium ethylene diamine tetraacetic acid. (*The Lancet*, 1961, 16, 9, 637-638.)

MILLAR (M.J.), FISCHER (M.J.), MAWSAN (C.A.), ELCOATE (P.V.). — Influence of ethylene diamine tetraacetic acid in the excretion of zinc by the rat. (*Nature*, 1954, 174, 4436, 881.)

MOESCHLIN (S.). — Zur Klinik und therapie der Bleivergiftung mit Bericht über eine tödlicke toxische Nephrose durch Ca-EDTA. (*Schweizerische Medizinische Wochenschrift*, 1957, 87, 34, 1091.)

MUREAN, SIMINOVICI, WINTER, MACAVE (Bucarest). — Considération physio-pathologique sur l'organotopie rénale du Ca-EDTA-Na. (*Thérapie*, 1959, XIV, 929-935.)

NICK (J.), CONTAMIN (F.), HARL (J.M.), MORIN (P.). — Sclérodactylie avec calcinose digitale et prérotulienne (syndrome de Thibierge-Weissenbach) précédée d'un syndrome de Raynaud. Résultats du traitement par un agent chelateur (sel sodique de l'EDTA). (*Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1957, 4, 5, 6, 169-174.)

OLTRAMARE (M.). — Intoxication saturnine professionnelle avec manifestations cérébrales et sanguines chez une ouvrière de poterie. (*Praxis,* Berne, 1956, 45, 8, 173-178.)

PAULET (G.). — Nouvelles perspectives dans le traitement de l'intoxication cyanhydrique. (*Arch. Mal. Prof.,* 1961, 22, 3, 120-127.)

PERRY (H.M.), SCHROERDER (H.A.). — Depression of cholesterol levels in human plasma following ethylene diamine tetraacetic and hydralazine. (*J. Chron. Dis.,* 1955, 2, 5, 520-533.)

— Lesion ressembling vit. B complex deficienty and urinary loss of zone produced by E.D.T.A. (*Amer. J. of Med.,* 1957, 22 1, 168.)

PROESCHER (F.). — Anticoagulant properties of ethylene bis iminodiacetic Acid. (*Proc. Soc. for Exper. Biol. Med.,* 1951, 76, 4, 619-620.)

REUBER (M.), BRADLEY (E.). — Acute versenate nephrosis occuring as the result of treatment for lead intoxication. (*J.A.M.A.,* 1960, 174, 263-269.)

RICHET (G.), FRIETEL (D.). — Intoxication par la vitamine D, avec hypercalcémie considérable. Disparition immédiate des troubles cliniques et humoraux sous l'effet d'un agent chélateur. (*Bull. Mem. Soc. Med. Hôp. Paris,* 1957, 11-12-13, 361-367.)

RITTER (J.), MARTI FECED (C.). — Essais et résultats du traitement des manganiques et de la prophylaxie de l'intoxication manganique par l'E.D.T.A. Ca. (*Arch. Mal. Prof.,* 1960, 27, 3, 115-130.)

RODIER (J.). — Le manganisme au Maroc. (*Maroc Medical,* avril-mai 1958, 429-454.)

SAITA (G.), MORÉO (L.). — Myelogram, Porphyrin metabolism, Sideremia in Saturnine Patients treated with calcium versenate. (*Med. Lavoro,* 1957, 48, 130, 140.)

SEVEN (M.J.). — Observations on the dosage of intravenous chelating agents. (*Antibiotic Med.,* 1958, 5, 251.)

SMITH (W.W.), BROWN (I.W.). — Studies of Edglucate — Mg = A new donor blood anticoagulant, preservatrive mixture for extracorporeal circulation. (*J. Thoracie and C.V. Surgery,* 1959, 38, 573.)

SPENCER (H.). — Removal of calcium in man by E.D.T.A. A metabolic Study. (*J. Clin. Invest.,* 1952, 31, 1023-1027.)

SPENCER (H.), GRINBERG (J.), BERGER (E.), PERRONE (M.), LAZLO (D.). — Studies of the effect of E.D.T.A. in hypercalcemia. (*J. Lab. Clin. Med.,* 1956, 47, 29-41.)

SPENCER (H.). — Studies of the effect of chelating agents in man. (*Annals of the N.V. Ac. Sc.,* 1960, 88, 435-449.)

TREGOUBENKO. — Influence exercée par les ethylène-diamine tétracétates sur le fonctionnement du rein. (*Dokl. Akad. Naouk* (*U.R.S.S.*), 1956, 110, 874-876.)

TOLOT, CZUCHRO. — Fréquence comparée des manifestations saturnines chez les sujets exposés au risque. Eléments de pronostic. (*Arch. Mal. Prof.*, Paris, 1958, 6, 606-611.)

VOGT (W.), COTLIER (H.). — Nekrotisierende Nephrose nach Behandlung einer subakutchronischen Bleivergiftung mit versenate in hohen dosen. (*Schweiz. Med. Wchuschr.*, 1957, 87, 665-667.)

WEINIG und SCHWERD. — Nil nocere ! Gefahren bei der Bekandlung der Bleiintoxication mit calcium versenate. (*Münshen*) *Med. Wchuschr.*, 1958, 100, 1788-1789.)

WISHINSKY (H.), WEINBERG (T.), PREVOST (E.M.), BURGIN (B.), MILLER (M.). — E.D.T.A .in mobilisation and removal iron in a case of hemochromatosis. (*J. Lab. Cl. Med.*, 1953, 42, 550-554.)

IMPRIMERIE R. FOULON & CIE, 29, RUE DEPARCIEUX, PARIS XIV[e]